

POLYMETHIN-OXONOLE AUS 4-PYRONEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von

HELMUT FENNER

aus Heringen/Werra

BERLIN 1967

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533915_0053

POLYMETHIN-OXONOLE AUS 4-PYRONEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
HELMUT FENNER
aus Heringen/Werra
BERLIN 1967

Herrn Prof. Dr. F. Eiden, auf dessen Anregung und durch dessen großzügige und wohlwollende Förderung diese Arbeit entstand, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.

Pharmazeutisches Institut
der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. F. Eiden)

Berlin-Dahlem
im November 1967



Von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Freien Universität Berlin als
Dissertation angenommen am 1. Nov. 1967.
Tag der mündlichen Prüfung: 11. Dez. 1967.

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden.
Mitberichterstatter: Prof. Dr.-Ing. G. Manecke

Tag der Promotion:

15. JAN. 1968

Meiner Frau gewidmet.

THEORETISCHER TEIL:

INHALT:

	Seite:
1. Einleitung:	
Struktur und Reaktionsfähigkeit der 4-Pyrone	1
2. Umsetzungen von Chromon mit CH-aciden Verbindungen	10
3. Darstellung von unsubstituierten Chromanyliden- Verbindungen	26
4. Reaktionen von Chromon mit CH-aciden Verbindungen am Kohlenstoff-Atom 2 des Chromon-Ringes	35
5. Umsetzungen von 3-Benzoylchromon mit CH-aciden Verbindungen	45
6. Umsetzungen von 4-Pyron mit CH-aciden Verbindungen	55
7. Darstellung von Pyridinylden-Verbindungen aus Pyranyliden-Verbindungen	69
8. Umsetzungen von 4-Pyridon mit CH-aciden Verbindungen	72
9. Umsetzungen von 4-Chinolonen mit CH-aciden Verbindungen	74
10. Optische Untersuchungen an Merocyaninen aus 4-Pyri- donen und 4-Chinolonen	76
11. Zusammenfassung	95
12. Experimenteller Teil:	
Inhaltsverzeichnis	96
Beschreibung der Versuche	98

1. EINLEITUNG: Struktur und Reaktionsfähigkeit der 4-Pyrone.

Die chemischen Eigenschaften der 4-Pyrone lassen sich häufig nicht mit ihrer Formulierung als ungesättigte Ketone in Einklang bringen. So gelingt es unter den üblichen Bedingungen nicht, typische Keton- oder Doppelbindungs-Reaktionen mit 4-Pyronen durchzuführen.

Eine Erklärung für dieses ungewöhnliche Verhalten der 4-Pyrone kann unter zwei Gesichtspunkten versucht werden:

Einerseits erscheint ein Vergleich der 4-Pyronstruktur mit der Struktur aromatischer Sechsring-Heterocyclen möglich.^[1 u. 2]

Zum anderen bietet das CLAISEN'sche "Vinyllogie-Prinzip" die Möglichkeit, die Reaktionen der 4-Pyrone als Umsetzungen vinylloger Lactone bzw. Säureanhydride zu betrachten.^[3]

1. Die Pirylium-Struktur der 4-Pyrone

Die Basizität der 4-Pyrone ist schon früh an der Bildung fester, salzartiger Verbindungen erkannt worden und hat dazu geführt, den 4-Pyronen einen aromatischen Charakter zuzuschreiben.^[1]

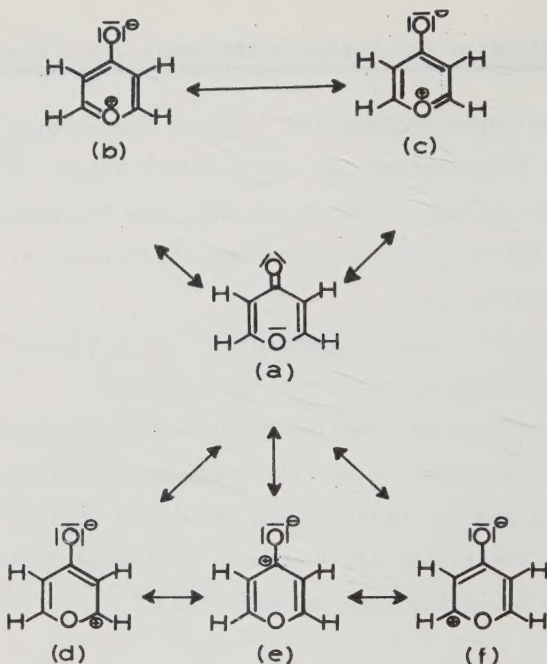
Schon 1924 ist die Elektronen-Anordnung in den 4-Pyronen von ARNDT u. Mitarb.^[4] ausführlich untersucht worden. Bei einer Beteiligung der nicht-bindenden Elektronen am Ringsauerstoff an einem 6 π -Elektronen-System läßt sich eine Pirylium-Struktur formulieren, die durch die Grenzformeln (a-f) wiedergegeben werden kann:

[1] J.N. Collie, T. Tickle, J. chem. Soc. (London) 75, 715 (1899)

[2] Zusammenfassende Darstellung und Literatur bei:
K. Dimroth in "Neuere Methoden der präparativen organ. Chemie" Bd. III, 239 Weinheim/Bergstr. 1960

[3] L. Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 144 (1926)
Zusammenfassung bei: R.C. Fuson, Chem. Rev. 16, 1 (1935)

[4] F. Arndt, E. Scholz, P. Nachtwey, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1903 (1924)



1.2. 4-Pyrone als vinyloge Säure-Derivate

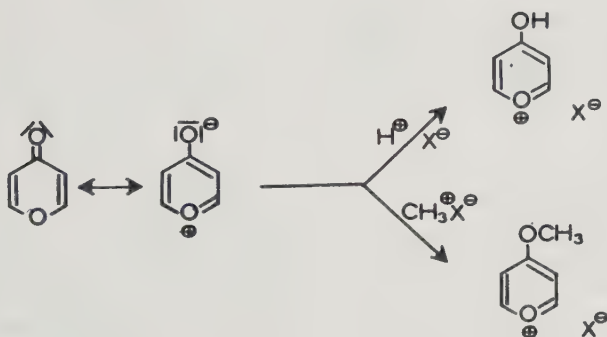
Nach dem Vinylogie-Prinzip werden die elektrophilen Eigenschaften der Carbonylgruppe in einem Alkoxy-methylen-keton - bzw. einem vinylogen Ester - auf das zur Carbonylgruppe β -ständige Kohlenstoff-Atom übertragen:



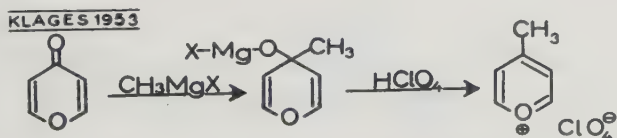
Bei Umsetzungen mit nucleophilen Verbindungen reagiert daher nicht die Carbonylgruppe, sondern das Reagenz - z.B. ein Amin setzt sich mit dem vinylogen Säure-Derivat durch Einlagern seines freien Elektronenpaares in die Elektronen-Lücke am β -Kohlenstoff-Atom um. In gleicher Weise reagieren die 4-Pyrone als vinyloge Säure-Derivate. Durch die Grenzformeln (d) und (f) wird die Reaktionsfähigkeit der C-Atome 2 und 6 wiedergegeben.

Mit Hilfe der polaren Grenzformeln (b-f) und des Vinylogie-Prinzips lassen sich die wichtigsten Reaktionen der 4-Pyrone erklären.^[5]

Eine Protonisierung^[1] bzw. Alkylierung^[6] führt zu reaktionsfähigen Pyryliumsalzen:



Nucleophile Reaktionen finden nur in Ausnahmefällen am Carbonyl-Kohlenstoff-Atom statt - wie bei der Reaktion mit metallorganischen Verbindungen:^[7]



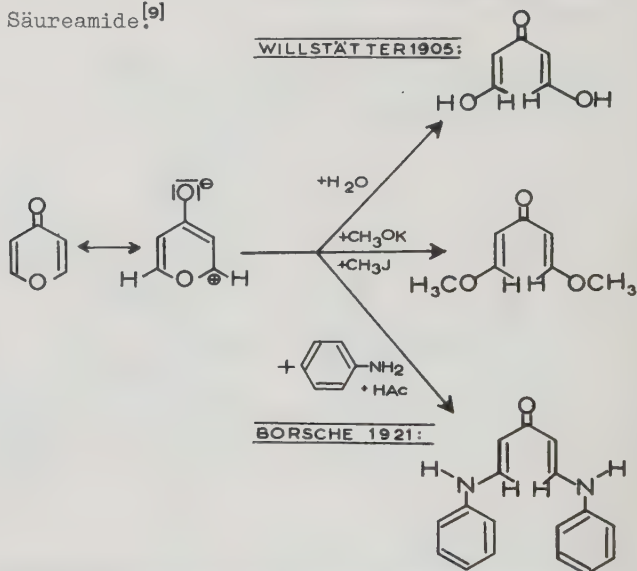
[5] Zusammenfassende Darstellung und Literaturangaben bei:

L.F.Cavalieri, Chem.Rev. 41, 525 (1947)

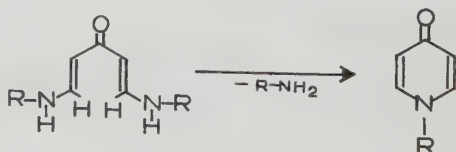
[6] F.Kehrmann, A.Duttenhöfer, Ber.dtsch.chem.Ges. 39, 1299 (1906)
A.Baeyer, Ber.dtsch.chem.Ges. 43, 2338 (1910)

[7] A.Baeyer, J.Piccard, Liebigs Ann.Chem. 384, 205 (1911)
F.Klages, H.Träger, Ber.dtsch.chem.Ges. 86, 1327 (1953)

Bevorzugte Angriffsorte für Basen sind die Kohlenstoff-Atome 2 und 6. Unter Ringöffnung können sich Derivate des nicht beständigen Bis-formyl-acetons bilden - also vinyloge Ester, Säuren^[8] und Säureamide^[9]



In saurer Lösung cyclisieren sich diese Verbindungen leicht wieder zu 4-Pyronen; die vinylogenen Säureamide gehen unter Amin-Abspaltung in 4-Pyridone über!^[9 u 10]



[8] R. Willstätter, R. Pummerer, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 1461 (1905)

[9] W. Borsche, I. Bonacker, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 2678 (1921)
A. P. Smirnoff, Helv. chim. Acta 4, 599 (1921)

[10] S. Hünig, G. Köbrich, Liebigs Ann. Chem. 617, 198 (1958)

14.

Die optischen Eigenschaften der 4-Pyrone.

Die Reaktionsfähigkeit der 4-Pyrone stimmt auch mit den Ergebnissen optischer Untersuchungen über die 4-Pyronstruktur überein. So sprechen z.B. die langwelligen Hauptmaxima der UV-Spektren für das Vorliegen von Polymethin-Oxonolen. Die Farbigkeit solcher Verbindungen wird allgemein durch das Vorhandensein eines vinyligen Säure-Derivats erklärt.^[1]

In stark saurer Lösung erfahren die Hauptmaxima eine deutlich hypsochrome Verschiebung. Dabei findet offenbar durch eine Protonisierung des Carbonyl-Sauerstoffs ein Übergang in das aromatische Pyryliumsystem statt.^[1]

Im NMR-Spektrum des unsubstituierten 4-Pyrons werden für die Protonen am C-Atom 2 und 6 ähnliche chemische Verschiebungen gefunden wie für die Protonen am C-Atom 2 und 5 des Furans. Die Kopplungskonstanten der beiden Dubletts der 4-Pyron-Protonen lassen einen Vergleich mit aromatischen ortho-Protonen zu.^[12]

15.

Reaktionen der 4-Pyrone mit CH-aciden Verbindungen.

Im Gegensatz zur sonst beobachteten Reaktivität von Säure-Derivaten gelingt es in Ausnahmefällen, mit CH-aciden Verbindungen Aldolkondensationsprodukte herzustellen. Durch Erhitzen der Reaktionspartner in Acetanhydrid erhält man z.B. aus Dimethylformamid und Malodinitril die entsprechenden Amino-methylen-Verbindungen.^[13]

[1] S.Dähne, Z.Chem.(Leipzig) 5,444 (1965)

[12] C.T.Mathis, J.H.Goldstein, Spectrochim.Acta 20,871 (1964)
N.M.D.Brown, P.Bladon, Spectrochim.Acta 21,1277 (1965)

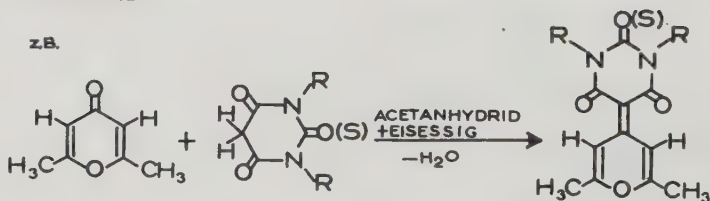
[13] F.Eiden, Angew.Chem. 72,77 (1960)

Unabhängig voneinander fanden WOODS^[14], EIDEN^[15] sowie OHTA^[16] und BROOKER u. Mitarb.^[17], daß auch aus 4-Pyronen nach der gleichen Methode mit CH-aciden Verbindungen Aldolkondensationsprodukte -"Pyranyliden-Derivate"- erhalten werden können:

WOODS 1958:



EIDEN 1959:



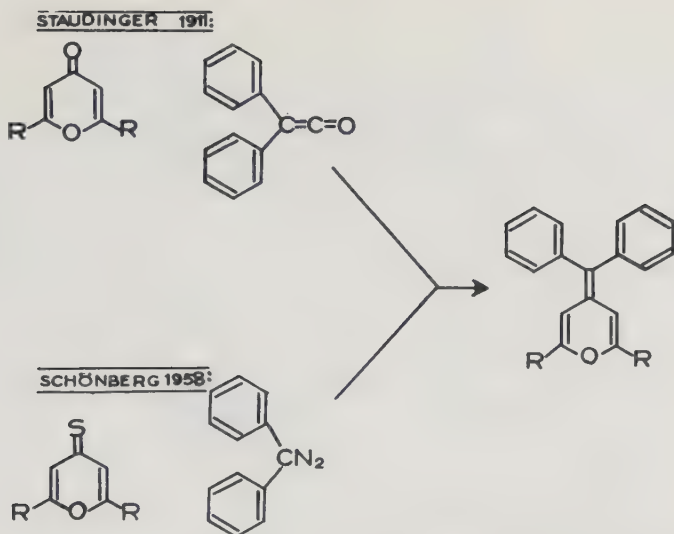
Auf anderem Wege hatte bereits 1911 STAUDINGER^[18] solche Pyranyliden-Derivate dargestellt; von SCHÖNBERG u. Mitarb.^[19] ist 1958 über die Synthese von 2,6-Diphenyl-pyranyliden-diphenylmethan aus 2,6-Diphenyl-4-thio-pyron und Diphenyl-diazo-methan berichtet worden:

[14] L.L. Woods, J. Amer. chem. Soc. 80, 1440 (1958)

[15] F. Eiden, Vortrag Hauptvers. Dtsch. Pharmaz. Ges. 1959
ref.: Dtsch. Apotheker-Ztg. 92, 987 (1959)

[16] M. Ohta, H. Kato, Bull. chem. Soc. (Japan) 32, 707 (1959)

[17] L.G.S. Brooker, F.G. Webster, U.S. Pat. 2965486 Dec. 20. (1960)
ref.: C.A. 55, 8132 (1961)

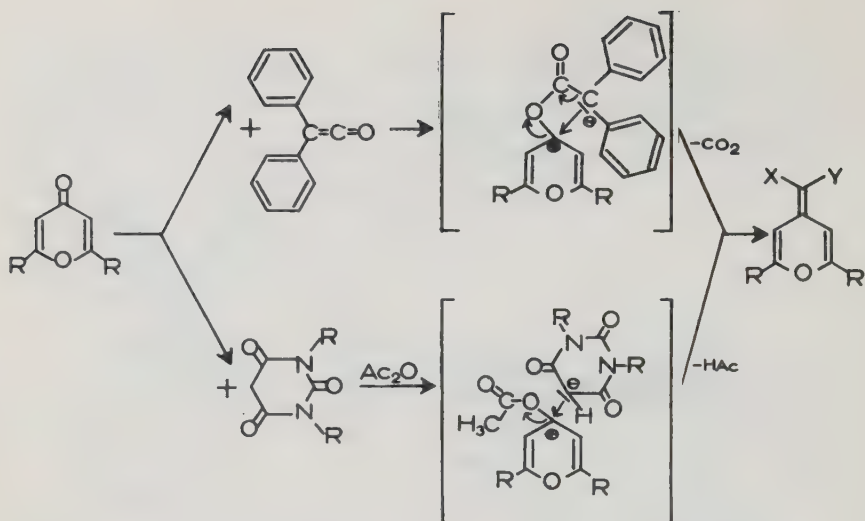


Während diese beiden Methoden in ihrer Anwendung beschränkt sind, läßt sich nach der Acetanhydrid-Methode eine große Zahl von CH-aciden Verbindungen mit verschiedenen substituierten 4-Pyronen umsetzen. In allen bisher in der Literatur beschriebenen Fällen handelt es sich bei den Pyranyliden-Verbindungen um stabile, je nach der Art der CH-aciden Verbindung und der Substituenten am 4-Pyron-Ring mehr oder weniger farbige Polymethin-Oxonole.

Den von STAUDINGER, sowie von WOODS bzw. EIDEN und von OHTA u.a. beschriebenen Reaktionen ist möglicherweise gemeinsam, daß die Bildung der Pyranyliden-Verbindungen über eine intermediäre Acylierung am Carbonylsauerstoff-Atom erfolgt. Aus einem solchen Zwischenprodukt kann unter Abspaltung von Kohlendioxyd bzw. Essigsäure am Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe eine Elektronenlücke entstehen, in die sich das Anion der CH-aciden Verbindung einlagern kann. Nach der C-C-Verknüpfung findet eine Stabilisierung zum Aldol-Kondensationsprodukt statt.

[18] H. Staudinger, N. Kon, Liebigs Ann. Chem. 384, 38 (1911)

[19] A. Schönberg u. Mitarb. J. Amer. chem. Soc. 80, 6312 (1958)



Bisher ist m.W. in der Literatur noch nicht über Reaktionen von unsubstituiertem 4-Pyron mit CH-aciden Verbindungen nach der Acetanhydrid-Methode berichtet worden. Nach den Pyron-Grenzformeln (d) und (f) sollten - ähnlich wie bei der Reaktion mit Aminen - die Anionen der CH-aciden Verbindungen auch am Kohlenstoff-Atom 2 und 6 angreifen können.

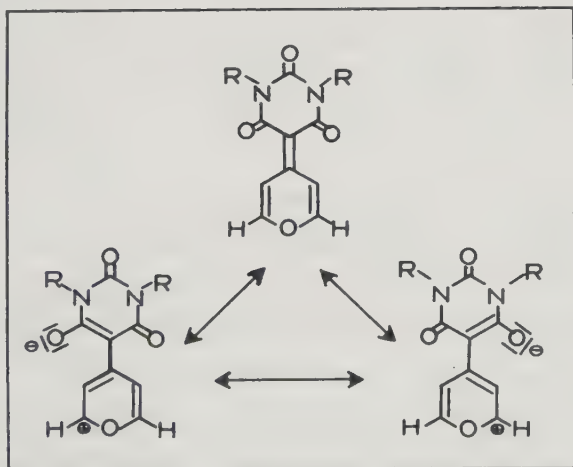
Von DIMROTH sowie von HAFNER^[21] ist gezeigt worden, daß Pyrylium-salze mit Carb-Anionen in den Positionen 2 und 6 reagieren können, wobei durch Ringöffnung und erneute Cyclisierung schließlich aromatische Verbindungen entstehen. Russische Autoren haben über die Aufspaltung von Pyrylium-Salzen mit quartären Salzen von Heterocyclen berichtet.^[20]

Daß eine entsprechende Reaktion bei Umsetzungen von 4-Pyronen mit CH-aciden Verbindungen in Acetanhydrid bisher m.W. noch nicht beschrieben worden ist, liegt vielleicht daran, daß die meisten bisher untersuchten 2,6-Dialkyl-4-pyrone in 2- und 6-Stellung für solche Reaktionen nicht elektrophil genug sind.

[20] A.I. Tolmachev, Zhur. Obsh. Khim. 33, 1864 (1962)

A.I. Tolmachev, V.P. Scribnaya, Zhur. Obsh. Khim. 35, 316 (1965)

- 1.6. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einerseits aus 4-Pyron durch Umsetzung mit CH-aciden Verbindungen in Acetanhydrid 2,6-unsubstituierte Pyranlyden-Verbindungen darzustellen, um untersuchen zu können, ob solche Oxonole in 2- und 6-Stellung von den Anionen aktiver Methylen-Verbindungen angegriffen werden.



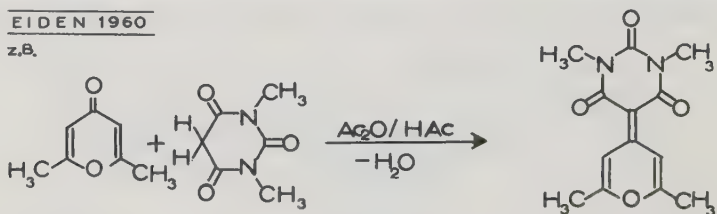
Außerdem sollte versucht werden, durch Einwirkung von CH-aciden Verbindungen auf die 2-Stellung unsubstituierter 4-Pyrone den heterocyclischen Ring dieser Verbindungen aufzuspalten.

2. Umsetzungen von 4-Pyron und Chromon mit
CH-aciden Verbindungen.

2,6-Dimethyl-4-pyron läßt sich mit Barbitursäuren in Acetan-
hydrid-Eisessig zu gelben Pyranyliden-Verbindungen umsetzen. ^[15]

EIDEN 1960

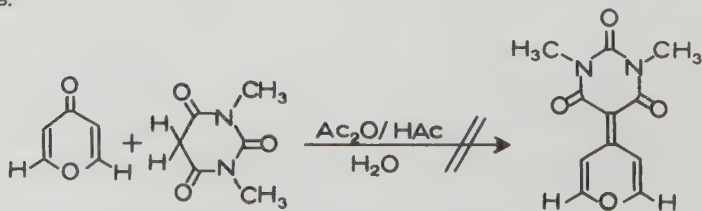
z.B.



Wie EIDEN u. PETER fanden, erhält man beim Erhitzen von 2,6-
unsubstituiertem 4-Pyron mit Barbitursäuren in Acetanhydrid-
Eisessig dunkelrote Farbstoffe, deren Farbigkeit und chemische
Eigenschaften mit denen der bisher dargestellten Pyranyliden-
Verbindungen in keiner Weise übereinstimmen. ^[21,22]

Die optischen Untersuchungen und die Elementaranalysen die-
ser Verbindungen ließen zunächst nur den Schluß zu, daß unsubsti-
tuiertes 4-Pyron mit CH-aciden Verbindungen unter diesen Beding-
ungen nicht die analogen unsubstituierten Pyranyliden-Derivate
liefert, wie die bisher ausschließlich untersuchten 2,6-disubsti-
tuierten 4-Pyrone.

z.B.



[21] F. Eiden, Pharmazie 15, 523 (1960) (Vortragsreferat)

[22] Dissertation P. Peter, Marburg/L, 1965

Die Reaktion von 4-Pyron mit Barbitursäuren in Acetanhydrid-Eisessig-Gemischen war zunächst nicht aufzuklären - die zur Verfügung stehenden Methoden der Reindarstellung der dunkelroten Substanz und die Abtrennung von gelben Nebenprodukten führten zu keinem befriedigenden Ergebnis. Auf säulenchromatographischem Wege gelang es, aus dem Umsetzungsprodukt von 4-Pyron mit Dimethylbarbitursäure ein rotes Oxonol zu isolieren, dessen Elementaranalysen reproduzierbar waren, das aber immer noch - dünn-schichtchromatographisch nachweisbar - eine kleine Menge einer hellgelben Substanz enthielt.

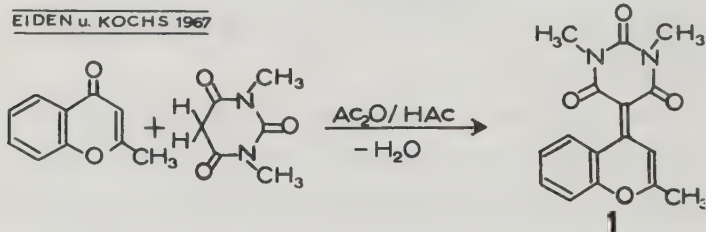
Aus der Farbigkeit der Verbindungen war zu schließen, daß nicht nur ein Molekül Dimethylbarbitursäure reagiert haben konnte, sondern daß mindestens zwei Moleküle der CH-aciden Verbindung mit einem Molekül 4-Pyron ein längerkettiges Oxonol gebildet hatten. Eine solche Anordnung der Barbitursäuren in einem System von mehreren Doppelbindungen setzte jedoch voraus, daß eine Aufspaltung des Pyron-Ringes stattgefunden hatte.

Für eine solche Ringaufspaltung gibt es bei monocyclischen 4-Pyronen eine Fülle von Möglichkeiten. Dagegen war von Benzo-4-Pyron (Chromon) - vorausgesetzt, daß die Reaktion in der gleichen Weise verlaufen würde - eine weniger große Zahl von möglichen Reaktionsprodukten zu erwarten. Eine Aufklärung der Reaktion von Chromon mit CH-aciden Verbindungen sollte dann auch die Reaktion monocyclischer 4-Pyrone erklären helfen.

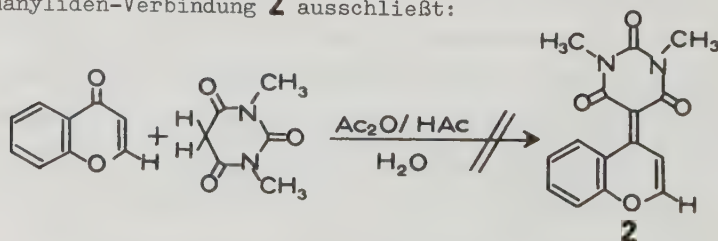
Ich wandte mich deshalb den Umsetzungen von unsubstituiertem Chromon mit CH-aciden Verbindungen zu, in der Hoffnung, nicht nur die Reaktionen leichter aufklären zu können, sondern auch präparativ besser zu bearbeitende Substanzen vorzufinden.

1. Umsetzung von Chromon mit Barbitursäuren
in Acetanhydrid/Eisessig.

Nicht nur aus monocyclischen 4-Pyronen lassen sich durch Erhitzen mit CH-aciden Verbindungen in Acetanhydrid/Eisessig Aldolkondensationsprodukte darstellen - auch mit verschiedenen 2-substituierten Benzo-4-pyronen sind solche "Chromanyliden-Verbindungen" dargestellt worden.^[23] So entsteht z.B. aus 2-Methylchromon und N,N'-Dimethylbarbitursäure das orangerote Oxonol **1**.



Unsubstituiertes Chromon dagegen verhält sich in dieser Reaktion anders: beim Erwärmen mit Barbitursäuren entstehen dunkelrote Farbstoffe, deren Farbigkeit die Entstehung der Chromanyliden-Verbindung **2** ausschließt:



Wie diese Reaktion zeigt, entstehen aus unsubstituiertem 4-Pyron und aus Chromon vergleichbare Farbstoffe, deren optische Eigenschaften nur den Schluß zulassen, daß der Pyron-Ring durch die CH-acide Verbindung aufgespalten worden ist.

[23] F. Eiden, Naturwissenschaften 47, 61 (1960)

F. Eiden, Arch. Pharmaz. 295, 127 (1962)

F. Eiden, I. Kochs, Planta medica 15, 81 (1967)

Während die aus 4-Pyron entstehenden Farbstoffe in fast allen organischen Lösungsmitteln unlöslich sind, gelingt die Reinigung des durch Umsetzung von Chromon und Dimethylbarbitursäure erhaltenen Oxonols durch Umkristallisieren aus Dioxan oder Eisessig. Durch eine gaschromatographische Analyse konnte gezeigt werden, daß ein so gewonnenes Produkt keine Verunreinigungen mehr enthält.

Das UV-Spektrum der Verbindung ist durch eine ausgeprägte Solvatochromie gekennzeichnet: während in Dioxan ein langwelliges Hauptmaximum bei 452 nm gefunden wird, beobachtet man in Eisessig eine deutlich bathochrome Verschiebung auf 467 nm. Aus der Literatur ist bekannt, daß die kettenförmigen Trimethin-Oxonole der Barbitursäuren eine ähnliche Abhängigkeit der Lage des Hauptmaximums von der Beschaffenheit des Lösungsmittels zeigen.^[24]

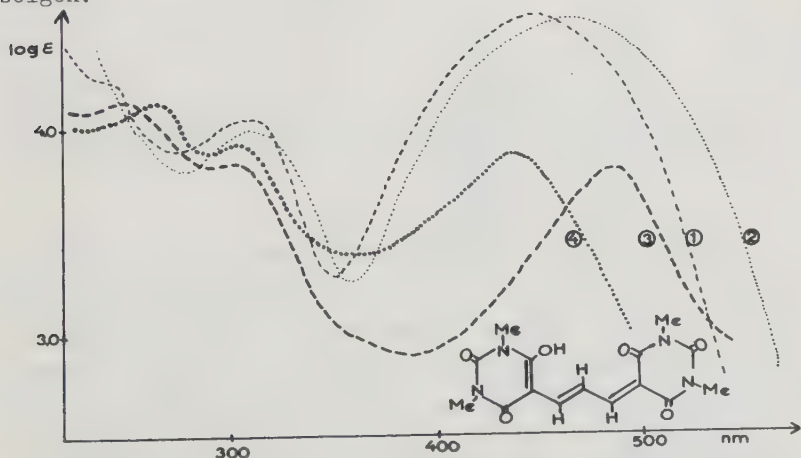


Abb.1 UV-Spektrum des roten Oxonols aus Chromon und Dimethylbarbitursäure: in Dioxan (1---), in Eisessig (2---) und des Trimethin-Oxonols aus Dimethylbarbitursäure gemessen in Dioxan (3---) und Eisessig (4—).

[24] R.C. Shepherd, J. chem. Soc. (London) 1964, 4410 (1964)

Im IR-Spektrum findet man ebenfalls eine Übereinstimmung zwischen dem dunkelroten Oxonol aus Chromon und N,N'-Dimethylbarbitursäure und dem Trimethin-Oxonol der Dimethylbarbitursäure. Die Lactam-Bande wird beim Chromon-Produkt bei 1718 cm^{-1} gefunden, beim Trimethin-Oxonol bei 1715 cm^{-1} . Die breite Bande bei 1640 bis 1680 cm^{-1} kann ebenfalls Lactam-Carbonylschwingungen zugeordnet werden.

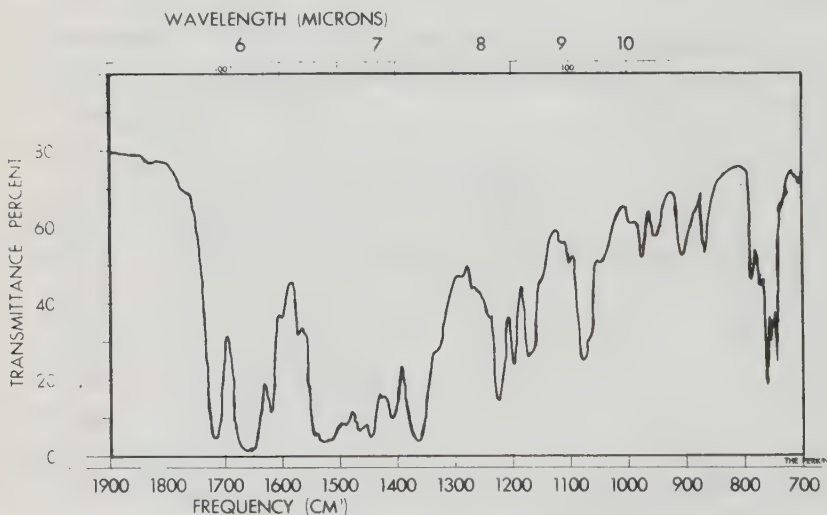


Abb.2 IR-Spektrum (in KBr) des roten Oxonols aus Chromon und Dimethylbarbitursäure.

Einen entscheidenden Beitrag zur Strukturaufklärung des Umsetzungsproduktes aus Chromon und Dimethylbarbitursäure leistete das NMR-Spektrum der Verbindung, das wegen der schlechten Löslichkeit der Substanz in den üblichen deuterierten Lösungsmitteln in Trifluoressigsäure aufgenommen wurde. Die Gesamtzahl der im Molekül vorhandenen Protonen ließ sich mit 18 bestimmen. Nach ihrer Lage bei $\delta = 7,5$ bis $8,2$ ppm ließen sich 4 Protonen einem Aromaten zuordnen. Oberhalb von $\delta = 8,2$ ppm trat kein

Signal mehr auf, eine phenolische OH-Gruppe konnte also nicht vorhanden sein. (Wegen der Farbigkeit der Verbindung war die Durchführung einer Eisen-III-chlorid-Reaktion nicht sinnvoll).

Die Protonen aus den N-Methylgruppen der N,N'-Dimethylbarbitursäure ergaben kein einheitliches Signal - bei $\delta = 3,6$ ppm wurden 9 Protonen und bei $\delta = 3,9$ ppm 3 Protonen registriert. Die unterschiedliche Lage der N-Methylprotonen war ein Hinweis auf eine unterschiedliche Bindung der Barbitursäure-Lactam-Gruppen.

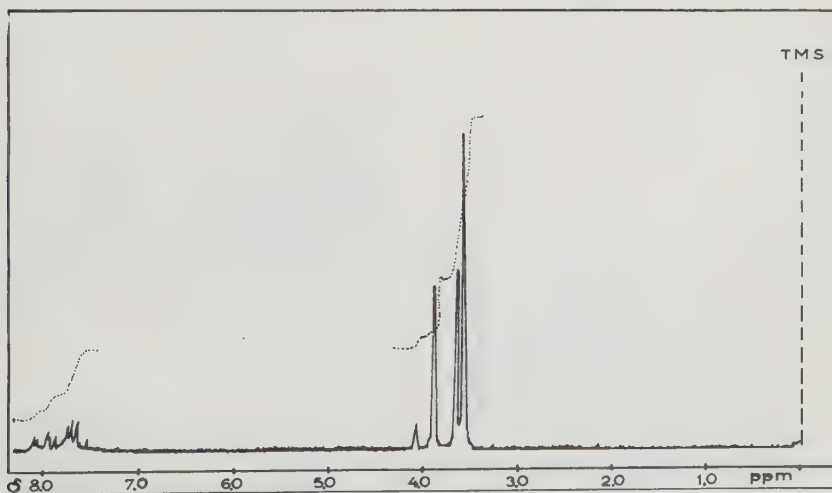


Abb.3 NMR-Spektrum des roten Oxonols aus der Umsetzung von Chromon und N,N'-Dimethylbarbitursäure (in CF_3COOH)

Nach den optischen Untersuchungen war es ziemlich sicher, daß sich Chromon mit zwei Molekülen der CH-aciden Verbindung umgesetzt hatte. Die Entstehung eines ringoffenen Oxonols war durch das Fehlen einer freien phenolischen OH-Gruppe auszuschließen. Demnach mußten bei der Reaktion zwei Moleküle Wasser ausgetreten

Um aus den Elementaranalysen eine Summenformel der Verbindung ermitteln zu können, war eine Molekulargewichts-Bestimmung notwendig. Auf osmometrischem Wege ließ sich wegen der schlechten Löslichkeit in Aceton oder Chloroform kein Molekulargewicht erhalten - es blieb nur noch die Möglichkeit, durch ein Massenspektrum der Verbindung Angaben über das Molekulargewicht und über charakteristische Bruchstücke zu erhalten.

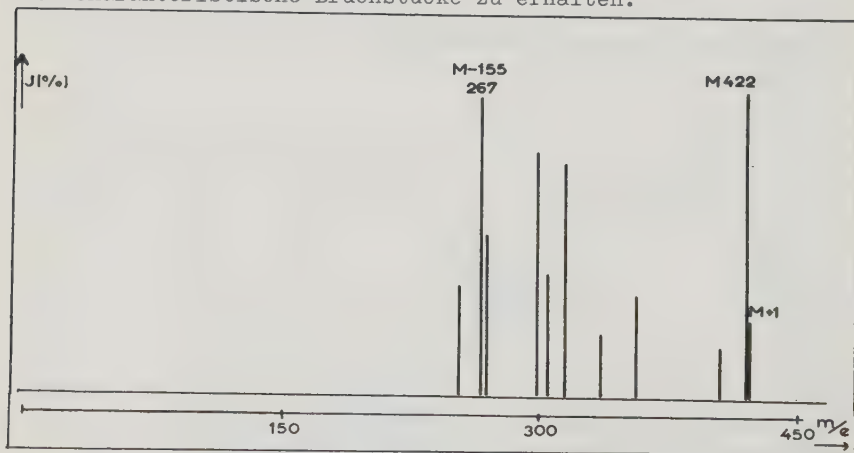
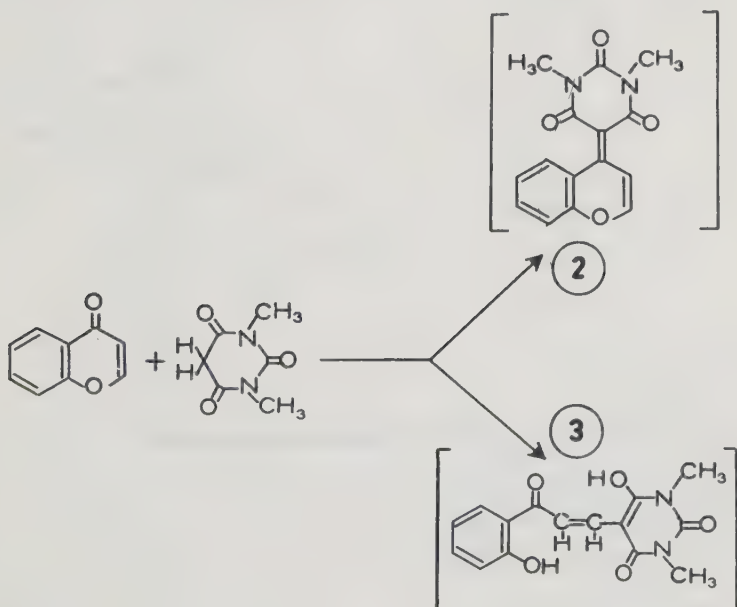


Abb.4 Massenspektrum des roten Oxonols aus Chromon und Dimethylbarbitursäure.

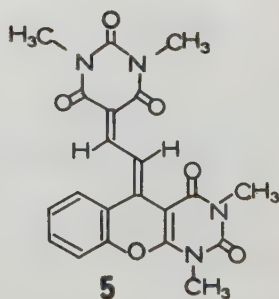
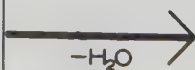
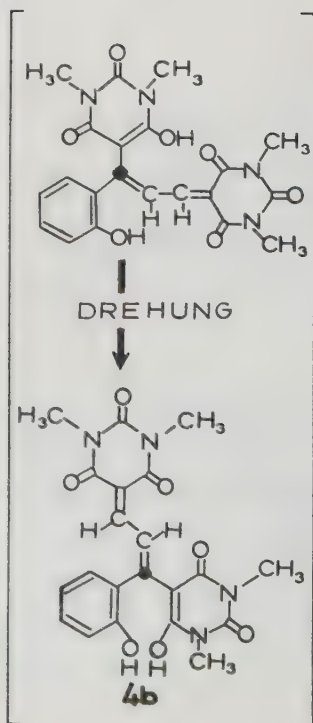
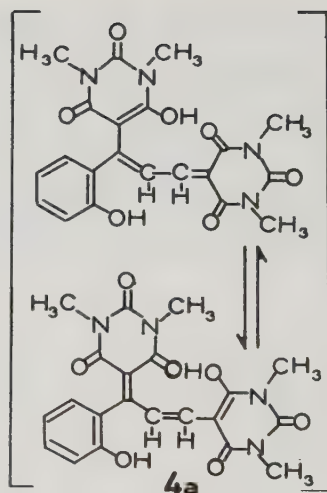
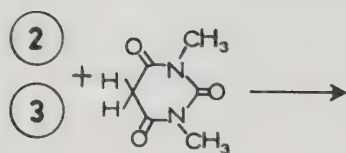
Durch das Auftreten eines Molekül-Ions mit der Massenzahl $M=422$ konnte das Molekulargewicht festgelegt werden. Ein Schlüsselbruchstück wurde bei $M=267$ registriert - es konnte nur durch Abspaltung von Dimethylbarbitursäure aus dem Molekül-Ion entstanden sein ($422 - 155$).

Auf Grund der Elementaranalysen konnte ich nun für das Reaktionsprodukt die Summenformel $C_{21} H_{18} N_4 O_6$ erhalten. Eine solche Verbindung konnte nur aus 1 Äquivalent Chromon, 2 Äquivalenten Dimethylbarbitursäure unter Abspaltung von 2 Äquivalenten Wasser entstanden sein.

Zur Entstehung eines solchen Endprodukts müßte die Reaktion von Chromon mit Dimethylbarbitursäure über mehrere Zwischenstufen verlaufen. Denkbar wäre, daß sich zunächst durch eine Reaktion am C-Atom 4 des Chromon-Ringes das Aldolkondensationsprodukt **2** bildet, oder daß durch einen Angriff am elektrophilen Kohlenstoff-Atom 2 das ringoffene Oxonol **3** entsteht:



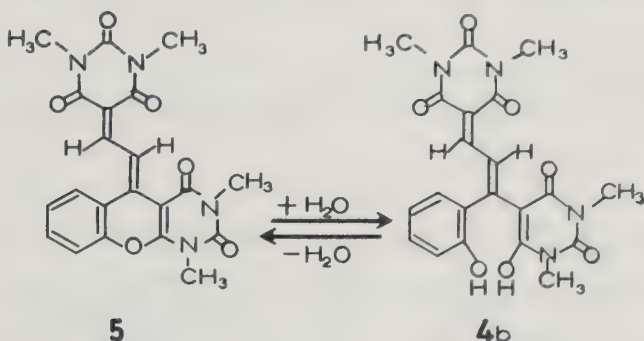
Durch Reaktion mit einem zweiten Molekül Dimethylbarbitursäure könnte dann im zweiten Reaktionsschritt das ringoffene Trimethin **4** entstehen. Aus der Enolform **4b** könnte dann eine Wasserabspaltung zum Endprodukt **5** erfolgen:



Für die vorgeschlagene Formulierung des Oxonols als **5** sprechen die Ergebnisse der Elementaranalysen, das Massenspektrum und die UV-, IR- und NMR-Spektren.

Einen zusätzlichen Strukturbeweis und Hinweise auf die für den Reaktionsverlauf angenommenen Zwischenstufen versuchte ich durch eine Hydrolyse des Oxonols **5** zu erhalten.

In alkalischer Lösung sollte sich der Ring zum Trimethin **4b** öffnen:



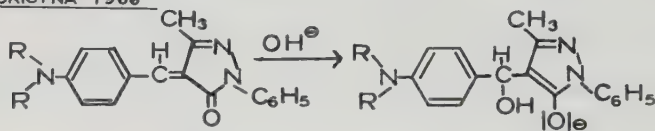
Beim Lösen in kalter methanolischer Kalilauge entsteht aus **5** eine orangerote Lösung, die wahrscheinlich das Anion von **4b** enthält. Alle Versuche, durch vorsichtiges Ansäuern **4b** zu erhalten, verliefen erfolglos – es ließ sich immer nur die eingesetzte Verbindung **5** zurückgewinnen.

Läßt man die methanolische Kalilauge nicht in der Kälte einwirken, sondern erwärmt die Lösung auf dem Wasserbad, so erhält man nach dem Ansäuern eine kristalline Verbindung, die nicht mit dem Ausgangsprodukt **5** identisch ist – durch eine Synthese auf anderem Wege konnte ich zeigen, daß es sich hierbei um die als Zwischenstufe bei der Entstehung von **5** formulierte Chromanylidene-Verbindung **2** handelt (vgl. S. 31).

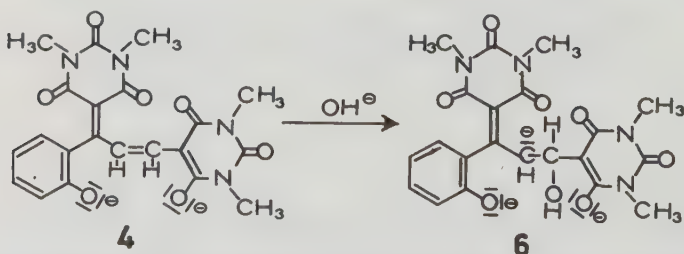
Wie läßt sich eine solche Hydrolyse verstehen?

Aus der Literatur ist bekannt, daß Benzyliden-Verbindungen in alkalischer Lösung durch Addition eines Hydroxyl-Ions in farblose Carbinole übergehen können.^[25]

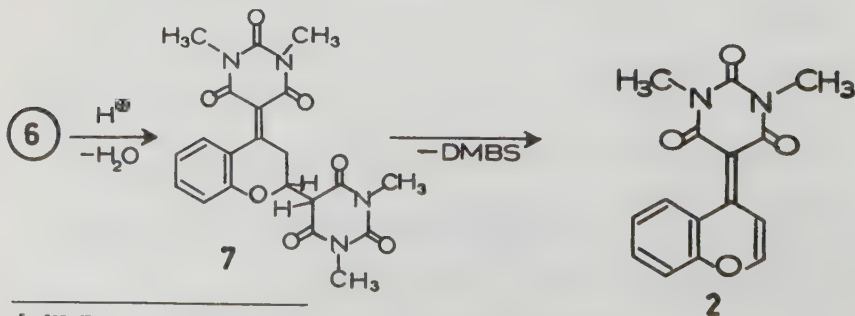
TURICYNA 1966



Wenn man annimmt, daß sich an das mesomerie-fähige Anion **4** noch ein zweites Hydroxyl-Ion anlagert, könnte ebenfalls ein Carbinol entstehen (**6**):



Beim Ansäuern könnte dann aus dem Additionsprodukt **6** durch Abspaltung von Dimethylbarbitursäure die Chromanyliden-Verbindung **2** gebildet werden. Denkbare wäre auch, daß hierbei das Chromanon-Derivat **7** als Zwischenstufe auftritt:



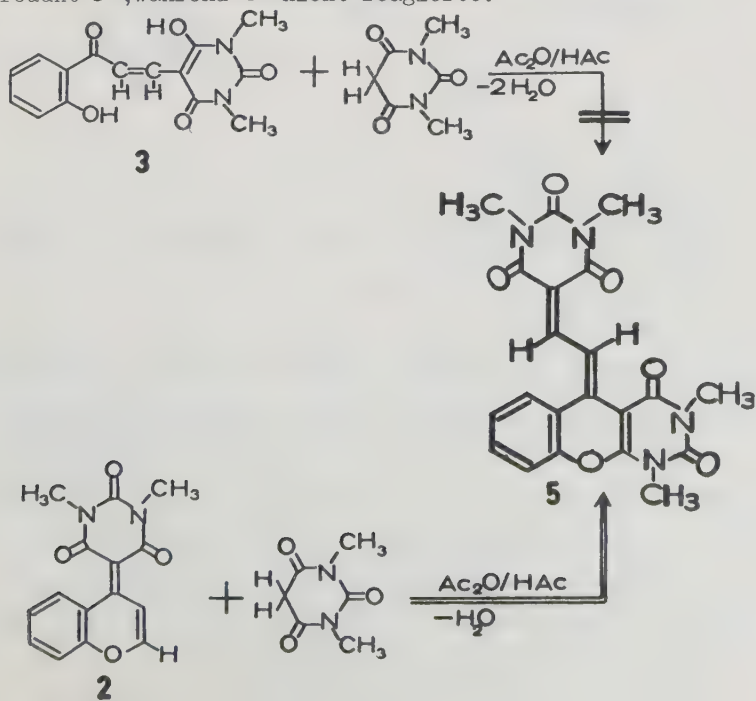
[25] N.F. Turicyna u.a., Z.org.Chim. 2, 536 (1966)

Das bei der Hydrolyse auftretende Pyranyliden-Derivat kann auch als ein Hinweis auf den beschriebenen Mechanismus der Entstehung des Oxonols dienen. Da sich bei der Hydrolyse die am Kohlenstoff-Atom 4 gebundene Barbitursäure nicht abspalten läßt kann man vermuten, daß die Reaktion mit der Kondensation in 4-Stellung des Pyron-Ringes beginnt.

Zu diskutieren wäre auch, daß zunächst die 2-Stellung angegriffen wird und das Oxonol **3** entsteht.

Um den Verlauf der Reaktion zu untersuchen, schien es sinnvoll, beide möglichen Zwischenprodukte zu synthetisieren und in die Reaktion einzusetzen.

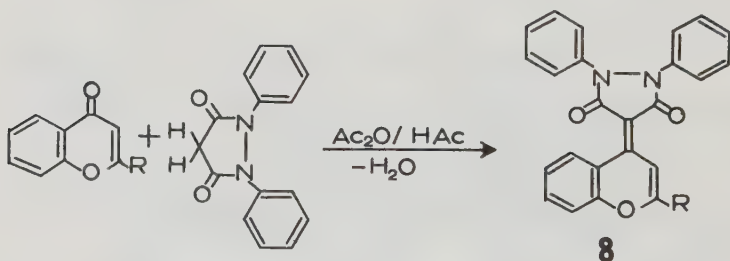
Auf unabhängigem Wege konnte ich die beiden Oxonole darstellen. Bei der Umsetzung mit einem weiteren Äquivalent Dimethylbarbitursäure entstand nur aus der Pyranyliden-Verbindung das Endprodukt **5**, während **3** nicht reagierte.



2.2. Umsetzung von Chromon mit Diphenyldioxopyrazolidin.

Außer Barbitursäuren lassen sich auch Diphenyldioxopyrazolidin und Phenylmethylpyrazolon mit 4-Pyronen zu Pyranyliden-Verbindungen kondensieren. Es lag daher nahe, auch solche CH-aciden Verbindungen mit unsubstituiertem Chromon umzusetzen.

Mit Diphenyldioxopyrazolidin erhielt ich eine tiefgelbe Substanz, die ich nach ihrer Farbigkeit für die Pyranyliden-Verbindung **8a** ($R = H$) hielt, denn aus 2-Methyl-chromon entsteht unter den gleichen Bedingungen das Pyranyliden-Derivat **8b** ($R = CH_3$).

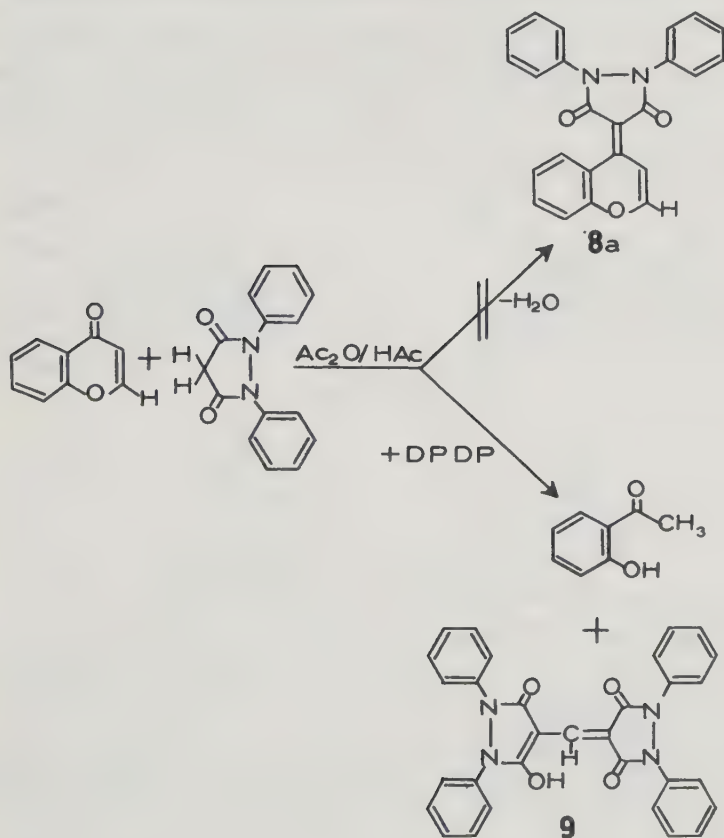


Nach den Elementaranalysen konnte es sich jedoch nicht um das Oxonol **8a** ($R = H$) handeln. Vielmehr konnte ich die Verbindung als das Bis-diphenyldioxopyrazolidino-methin identifizieren, das auch aus verschiedenen Ameisensäure-Derivaten dargestellt werden kann. ^[26]

Bei der Reaktion mußte außer dem Bis-Methin **9** - nach Abspaltung von Ameisensäure - noch 2-Hydroxyacetophenon entstanden sein. Aus der Mutterlauge konnte ich nach dem Abtrennen der Bis-methin-Verbindung 2-Hydroxyacetophenon als Dinitro-phenylhydrazon isolieren.

[26] H. Gysling, G. Schwarzenbach, *Helv. chim. Acta* **32**, 1484 (1949)
 S. Hünig, *Liebigs Ann. Chem.* **574**, 99 (1951)
 F. Eiden, *Arch. Pharmaz.* **295**, 533 (1962)

Chromon war also durch die CH-acide Verbindung wieder in die Komponenten aufgespalten worden, aus denen es synthetisiert wird.

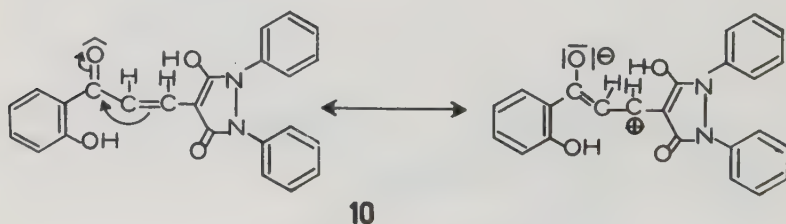


Eine ähnliche Reaktion ist von russischen Autoren beschrieben worden: sie setzten in basischem Medium Chromon mit Phenylmethylpyrazolon um und fanden, daß auch die Bis-methin-Verbindung entsteht.^[27]

[27] A.I.Tolmachev, Zhur.Obsh.Khim. 30, 2892 (1960)

A.I.Tolmachev, Zhur.Obsh.Khim. 32, 3745 (1962)

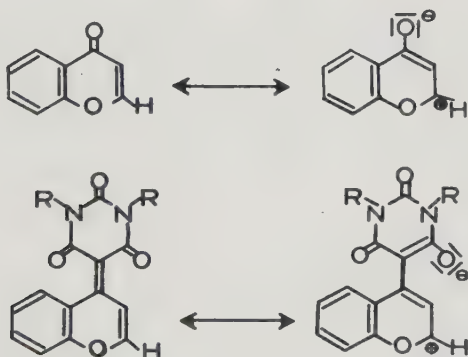
Bei diesen Reaktionen muß die CH-acide Verbindung ausschließ-
lich am Kohlenstoff-Atom 2 des Chromon-Ringes angreifen. Durch
Aufspaltung des Pyron-Ringes muß zunächst intermediär das Oxo-
nol **10** entstehen, das durch ein zweites Molekül der methylen-
aktiven Verbindung in das Bis-methin **9** und 2-Hydroxyacetophenon
gespalten wird.



2.3. Nach diesen Untersuchungen kann es als ziemlich sicher ange-
sehen werden, daß in 2-Stellung unsubstituiertes Chromon mit
CH-aciden Verbindungen in Acetanhydrid keine stabilen Pyranyl-
iden-Derivate ergibt.

Bemerkenswert ist, daß die Reaktion nicht mit allen eingesetz-
ten CH-aciden Verbindungen in der gleichen Weise verläuft:
Bei der Umsetzung mit N,N'-Dimethylbarbitursäure wird offenbar
zunächst die erwartete Pyranyliden-Verbindung gebildet, die sich
jedoch mit einem zweiten Molekül der CH-aciden Verbindung auch
am Kohlenstoff-Atom 2 des Chromon-Ringes umsetzt und schließ-
lich durch Wasserabspaltung das cyclische Oxonol **5** entsteht.
Diphenyldioxypyrazolidin reagiert unter den gleichen Bedingun-
gen ausschließlich am Kohlenstoff-Atom 2 des Chromon-Ringes.

Diese Reaktionen zeigen, daß aus Chromon unter den gewählten Bedingungen weder stabile Aldolkondensationsprodukte entstehen noch stabile Oxonole durch Angriff der CH-aciden Verbindung am Kohlenstoff-Atom 2 des Chromon-Systems. Die elektrophilen Eigenschaften des C-Atoms 2 sind im Chromon und in seinem Vinylen-Homologen - der Chromanyliden-Verbindung - vorhanden.



Zur Herstellung von stabilen Aldol-Kondensationsprodukten und zur Herstellung von stabilen Ringaufspaltungs-Produkten mußten andere Reaktions-Bedingungen gewählt werden.

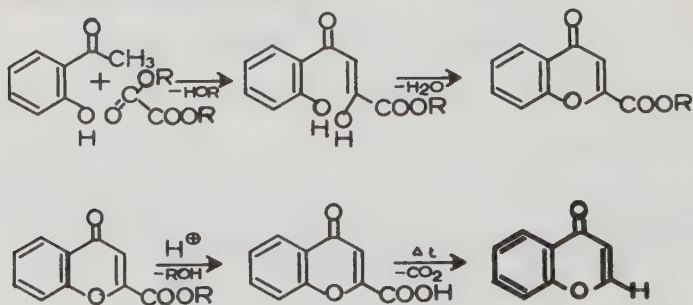
3. Darstellung von unsubstituierten Chromanyliden-Verbindungen.

Nachdem ich gezeigt hatte, daß aus unsubstituiertem Chromon und CH-aciden Verbindungen in Acetanhydrid-Eisessig nicht die erwarteten Benzopyranyliden-Verbindungen entstehen, versuchte ich ihre Darstellung auf einem anderen Wege:

Ausgehend von einem in 2-Stellung substituierten Chromon-Derivat wollte ich nach der Kondensation mit der CH-aciden Verbindung den Substituenten wieder entfernen, um so zur gewünschten unsubstituierten Chromanyliden-Verbindung zu kommen.

Für einen solchen Versuch schien mir 2-Carbäthoxy-chromon das geeignete Ausgangsmaterial zu sein, aus dem schon HEYWANG u. KOSTANECKI durch Verseifen zur Säure und Decarboxylierung Chromon erhalten hatten:^[28]

HEYWANG u. KOSTANECKI 1902

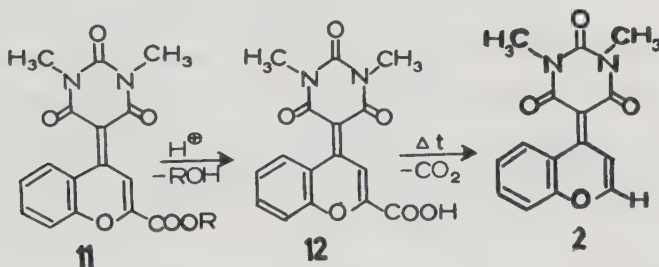


[28] R. Heywang, St. v. Kostanecki, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 2887 (1902)
(Darstellung der Säure ohne vorherige Isolierung des Esters. Der Ester wurde erst 1953 beschrieben:)

Z. J. Vejdelek u. Mitarb., Chem. listy 47, 575 (1953)

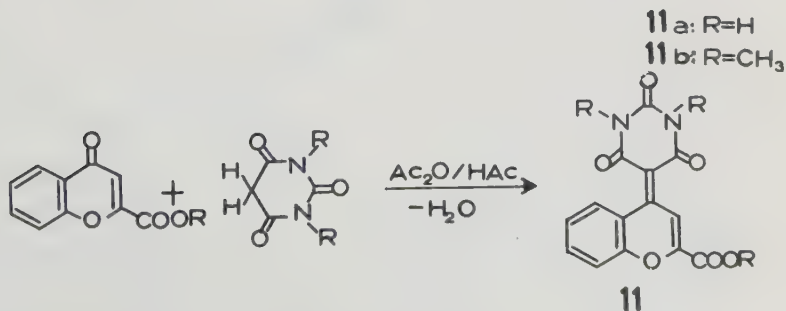
In analoger Weise sollte sich auch die aus 2-Carbäthoxy-chromon dargestellte Benzo-pyranyliden-Verbindung sauer verseifen und durch Erhitzen über den Schmelzpunkt decarboxylieren lassen..

z.B.

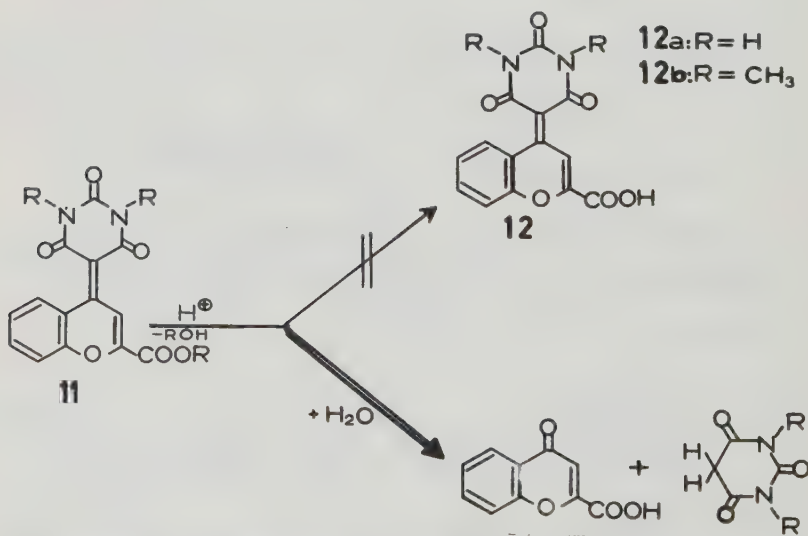


Die Kondensation des Chromon-2-carbonsäure-äthylesters mit der CH-aciden Verbindung schien mir auch deshalb erfolgversprechend, weil 2,6-Dicarbäthoxy-4-pyron in guten Ausbeuten die entsprechenden Pyranlyden-Verbindungen lieferte. [29]

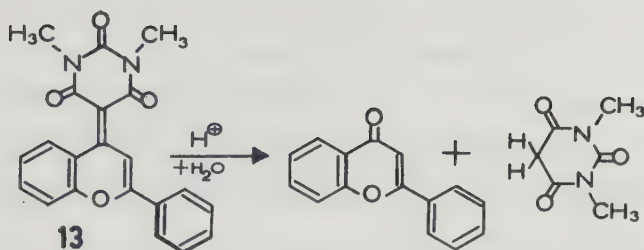
- 3.1. Tatsächlich erhielt ich durch Erhitzen von Barbitursäuren und 2-Carbäthoxy-chromon in Acetanhydrid-Eisessig die dunkelroten Chromanyliden-Verbindungen **11a** u. **11b**:



3.2. Beim Versuch, die Ester **11a,b** durch Erwärmen mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure zu verseifen, entstanden jedoch nicht in der Farbe dem Ester entsprechende rote Verseifungsprodukte. Aus allen Estern entstand die gleiche farblose Verbindung - und nicht, wie erwartet, die Säuren **12a,b**. Auf Grund ihres Schmelzpunktes und durch Vergleich der IR-Spektren konnte ich das Verseifungsprodukt als Chromon-2-carbonsäure identifizieren. In saurer Lösung war also nicht nur die Estergruppe verseift worden, sondern gleichzeitig hatte eine Aufspaltung der Benzo-pyranlyiden-Verbindung stattgefunden:



Die saure Hydrolyse einer Pyranlyiden- bzw. Chromanylyiden-Verbindung ist bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Bei Hydrolyse-Versuchen mit anderen Pyranlyiden-Verbindungen fand ich, daß auch das Flavon-Derivat **13** (EIDEN 1960 [23]) beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure in Flavon und die CH-acide Verbindung aufspaltet:

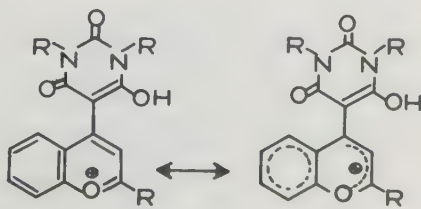
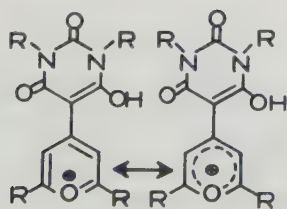


Aus Arbeiten von EIDEN u. PETER war bekannt, daß sich die aus Chelidonsäure-diäthylester und Barbitursäuren erhaltenen Pyran-yliden-Verbindungen selbst in 85%iger Schwefelsäure unzersezt verseifen lassen. [21u.22]

Ich habe diese Untersuchungen nachgeprüft und kann sie bestätigen.

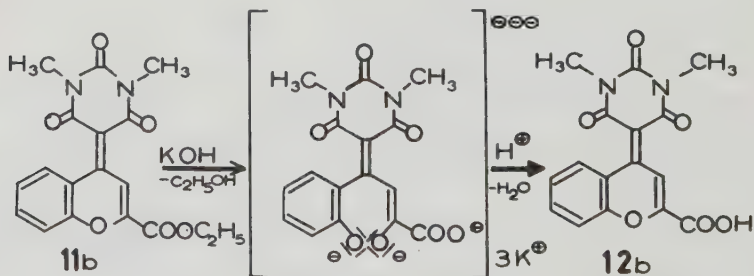
Wie kann man das unterschiedliche Verhalten der monocyclischen und der Benzo-4-pyrone erklären?

Vielleicht hängt die größere Stabilität der 4-Pyrone-Kondensationsprodukte damit zusammen, daß aus ihnen durch Anlagerung eines Protons ein symmetrisches Pyryliumsalz entsteht, dessen positive Ladung über den Pyronring verteilt ist. Der "volle Ladungsausgleich", als charakteristisches Merkmal eines aromatischen Systems, kann dagegen vom Chromon nicht in der gleichen Weise erreicht werden, weil der benachbarte Aromat den Benzo-Pyryliumsystemen nicht die gleichen Symmetrie-Verhältnisse erlaubt, wie die Gegenüberstellung der Strukturen A und B zeigt:

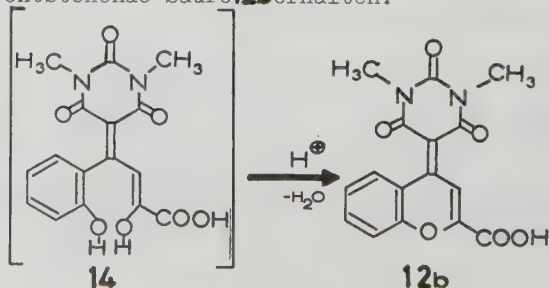


Ich versuchte nun die Verseifung des Esters in methanolischer Kalilauge. Beim Erwärmen in Kalilauge änderte sich die Farbe der Lösung von tiefrot nach gelb. Beim Eingießen in eisgekühlte Salzsäure fiel ein dunkelrotes, voluminöses Produkt aus, das nach dem Umkristallisieren einen erheblich höheren Schmelzpunkt zeigte als der eingesetzte Ester.

Das Vorliegen einer Säure konnte auch durch eine acidimetrische Titration bestätigt werden: wegen der schlechten Löslichkeit wurde die Substanz in einem Überschuß Kalilauge gelöst und mit Salzsäure zurücktitriert. Bei der Rücktitration wurden drei Äquivalente verbraucht, was dafür spricht, daß durch den Einfluß der Kalilauge gleichzeitig der Pyron-Ring geöffnet wird.
z.B.



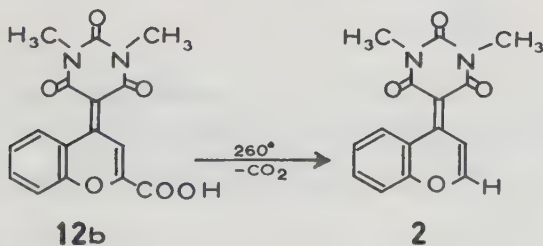
Es gelang mir jedoch nicht, die ringoffene Säure **14** zu isolieren; nach dem Umkristallisieren wurde immer wieder die durch Wasserabspaltung entstehende Säure **12b** erhalten.



Auf diesem Wege gelang mir die Darstellung von mehreren 4-Barbituryl-chromon-2-carbonsäuren.(mit N,N'-Dimethylbarbitursäure, Barbitursäure und N,N'-Diphenylbarbitursäure.)(12)

3a. Ich versuchte nun, die Pyranyliden-carbonsäuren zu decarboxylieren. Die Anwendung der üblichen in der Literatur beschriebenen Methoden - trockenes Erhitzen mit bzw. ohne Kupferpulver, Erhitzen in Chinolin oder hochsiedenden Kohlenwasserstoffen bzw. Diphenyläther - führte nicht zum Ziel.

Schließlich gelang mir unter Verwendung einer speziell angefertigten Sublimations-Apparatur die Darstellung einer unsubstituierten Verbindung. Ich erhielt in sehr reiner Form **2** in orangefarbenen Nadeln. Durch optische Untersuchungen konnte ich beweisen, daß wirklich eine Decarboxylierung zu **2** stattgefunden hat.



Besonders beweisend ist in einem solchen Falle das Fehlen der Säure-Carbonylschwingungen im IR-Spektrum des Decarboxylierungsproduktes (bei 1735 cm^{-1}) und die Verschiebung der Lactam-Carbonylschwingung von 1712 cm^{-1} auf 1705 cm^{-1} .

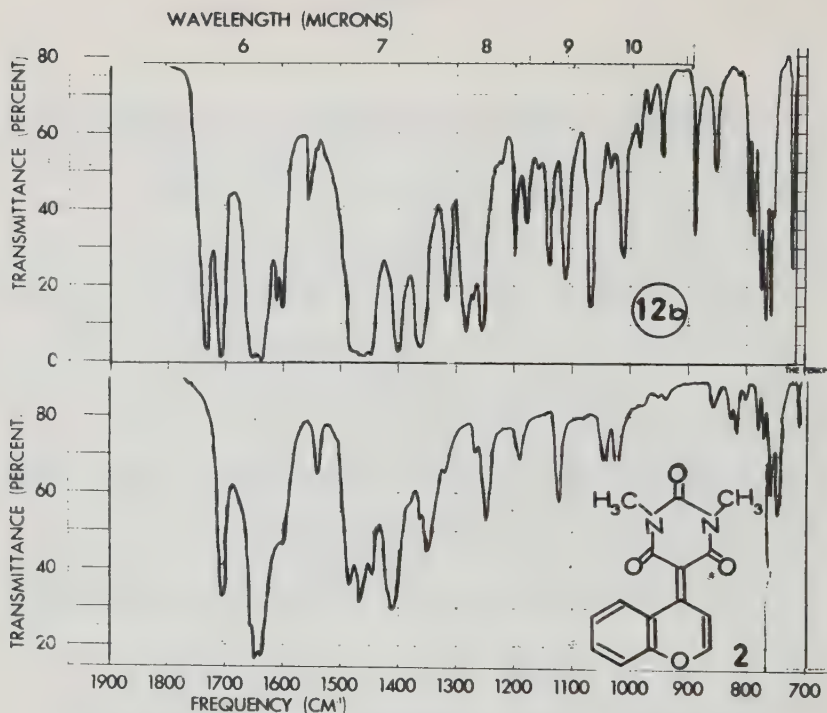


Abb. 5 IR-Spektren der Benzo-pyranylidene-Verbindungen **12b** und **2** (in KBr)

Im UV-Spektrum wird die erfolgte Decarboxylierung durch eine hypsochrome Verschiebung des Hauptmaximums (von 452 nm auf 443nm) angezeigt, wie der Kurvenverlauf beweist: (in Eisessig)

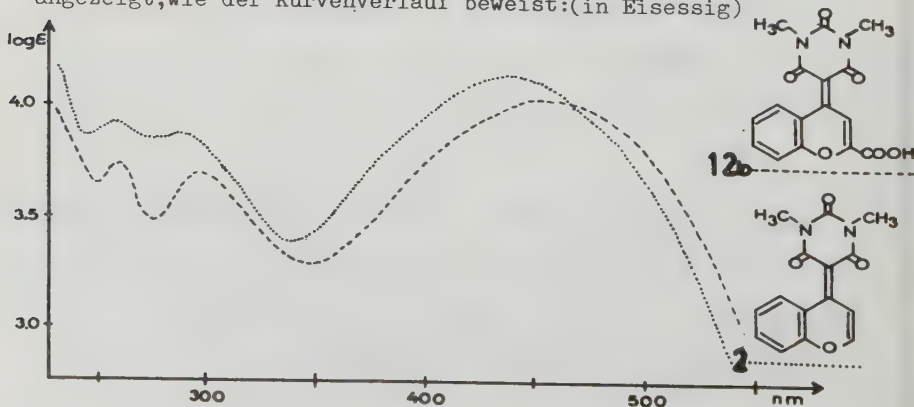


Abb. 6 UV-Spektren der Chromanylidene-Verbindungen **12b** (---) u. **2** (.....)

Mit Hilfe der UV-Spektroskopie läßt sich zusätzlich beweisen, daß die Struktur der unsubstituierten Pyranyliden-Verbindung Ähnlichkeit mit der Chromon-Struktur besitzt: ebenso wie beim Chromon wird auch hier eine stark hypsochrome Verschiebung des Hauptmaximums in schwefelsaurer Lösung gefunden.

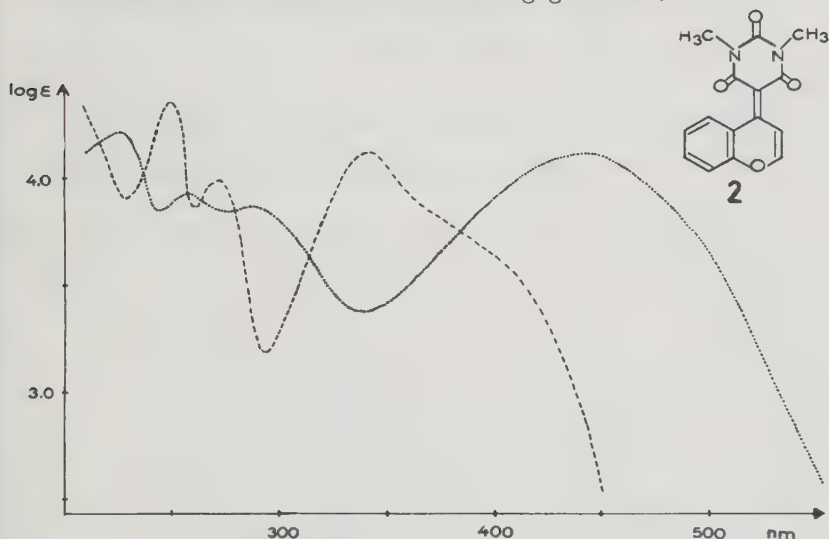


Abb. 7 UV-Spektrum der unsubstituierten Pyranyliden-Verbindung **2** in Eisessig (-----) und in H_2SO_4 (-----).

Diese Hypothese wird auch durch ein NMR-Spektrum der Verbindung gestützt: ähnlich wie beim Chromon selbst werden die beiden Protonen am Kohlenstoff-Atom 2 und 3 in Dubletts registriert, deren Spin-Kopplung in einem AX-System erfolgt.^[12] Die Kopplungskonstante der Dubletts beträgt $J_{H_2-H_3} = 6,0 \text{ Hz}$. Die chemische Verschiebung muß beim Proton am Kohlenstoff-Atom 2 des Ringes größer sein; ebenso wie beim Chromon dieses H im tieferen Feld liegt, ist in der Chromanyliden-Verbindung dieses Proton dem

Dublett bei $\delta = 8,6$ ppm zuzuordnen und das Dublett bei $\delta = 7,9$ ppm dem H am Kohlenstoff-Atom 3. Die aromatischen Protonen werden wie beim Chromon in einem aufgespaltenen Multiplett registriert, wobei das Proton am C-Atom 5 durch Kopplung mit der Lactam-Carbonylgruppe im tieferen Feld (bei $\delta = 8,1$ ppm) liegt. Die 6 N-Methylprotonen der Dimethylbarbitursäure werden in einem Singulett bei $\delta = 3,6$ ppm angezeigt.

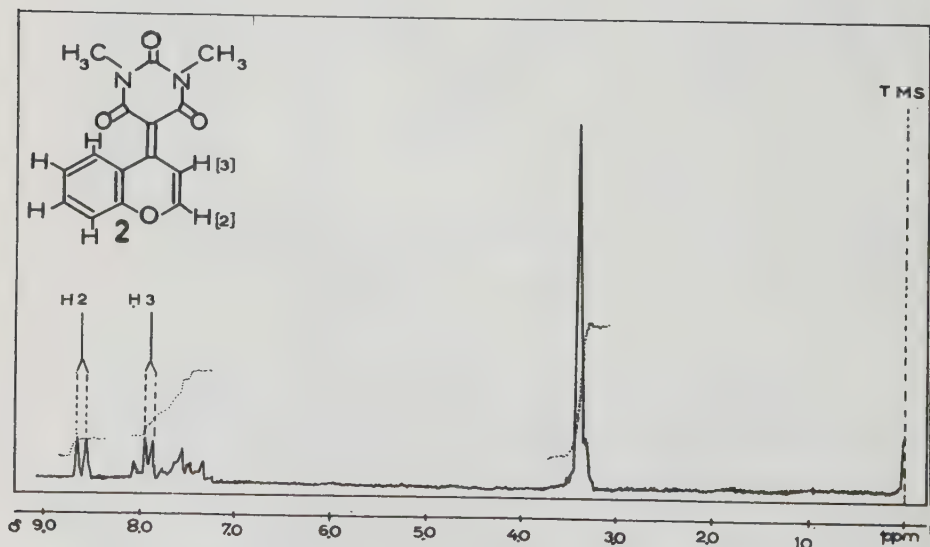


Abb.8 NMR-Spektrum von **2** in CDCl₃.

Der Vergleich der optischen Eigenschaften von Chromon und seinem Vinylen-Homologen - der Chromanyliden-Verbindung - läßt den Schluß zu, daß auf Grund ihrer Ähnlichkeit in der Struktur auch eine ähnliche Reaktionsfähigkeit vorliegen müßte. In den beschriebenen Umsetzungen hatten sich die elektrophilen Eigenschaften am Kohlenstoff-Atom 2 der Chromanyliden-Verbindung gezeigt- es lag

daher nahe, auch mit Chromon selbst solche Reaktionen durchzuführen. Diese Untersuchungen hatten das Ziel, durch Umsetzungen mit CH-aciden Verbindungen den Chromon-Ring ebenfalls am Kohlenstoff-Atom 2 aufzuspalten und die Stabilität und Eigenschaften solcher Aufspaltungsprodukte festzustellen.

4. Reaktionen von Chromonen mit CH-aciden Verbindungen am Kohlenstoff-Atom 2 des Chromon-Ringes.

Um Reaktionen von Chromon mit CH-aciden Verbindungen bevorzugt am C-Atom 2 stattfinden zu lassen, schienen mir zwei Bedingungen wichtig:

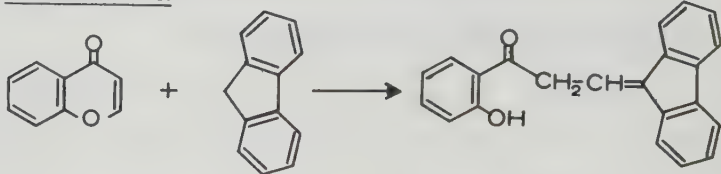
- A. Die Reaktion mußte in basischem Milieu besonders gut verlaufen, weil hier die einen Angriff an der 2-Stellung erschweringende Aromatisierung des Pyronringes geringer ist und weil gleichzeitig das Anion der CH-aciden Verbindung unter solchen Bedingungen besonders reaktionsfähig sein mußte.
- B. Andererseits sollte sich die Elektronendichte am C-Atom 2 durch einen elektronenanziehenden Substituenten in der 3-Stellung noch vermindern lassen, sodaß Reaktionen mit CH-aciden Verbindungen an der 2-Stellung noch mehr begünstigt würden als beim Chromon selbst.

4.1. Die in der Literatur beschriebenen Reaktionen von Chromon mit Basen zeigen, daß beim Chromon in basischem Medium ebenso leicht eine Ringöffnung eintritt wie bei den monocyclischen 4-Pyronen.

So entstehen mit primären und sekundären Aminen die entsprechenden Aminomethylenketone.

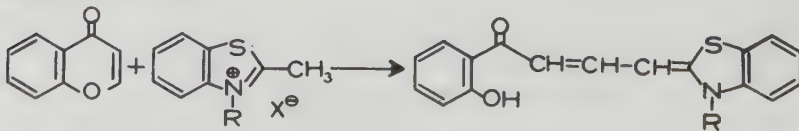
Besonderes Interesse verdienen in diesem Zusammenhang die von SCHÖNBERG u. Mitarb.^[30] beschriebenen Reaktionen von Chromonen mit Fluorenyl-Natrium. Unter Ringöffnung entstehen hierbei Aldolkondensationsprodukte des Formyl-2-hydroxy-acetophenon, die sich wieder zu Chromanon-Derivaten cyclisieren lassen.

SCHÖNBERG 1961



Russische Autoren haben über Umsetzungen von Chromon mit quartären Salzen von Heterocyclen berichtet, wobei Cyanin-Farbstoffe entstehen.^[31]

TOLMACHEV 1961



[30] A. Schönberg, E. Singer, Chem. Ber. 94, 241 (1961)

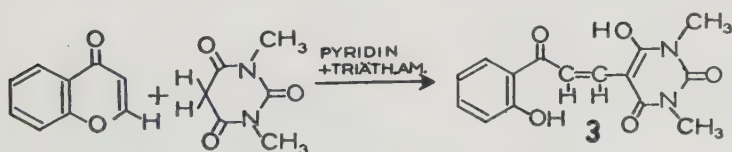
[31] A. I. Kiprianov, A. I. Tolmachev, Zhur. Obsh. Khim. 30, 638 (1960)

A. I. Tolmachev, Zhur. Obsh. Khim. 30, 2892 (1960)

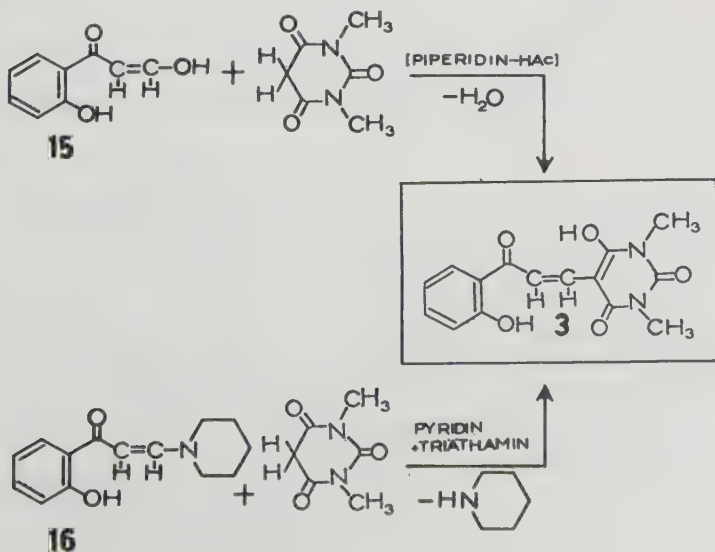
A. I. Tolmachev, Zhur. Obsh. Khim. 32, 3745 (1962)

Wenn man zu einer Lösung von Chromon in Pyridin Dimethylbarbitursäure und einige Tropfen Triäthylamin gibt, erwärmt sich das Reaktionsgemisch. Gleichzeitig wird die zunächst farblose Lösung gelb und schließlich orangerot. Nach Erwärmen auf dem Wasserbad werden die flüchtigen Anteile abdestilliert. Es entsteht ein zäher, rotbrauner Rückstand. Lösen in wenig Äthanol und Ansäuern mit eisgekühlter Salzsäure führt zur Ausfällung eines orangeroten Niederschlags.

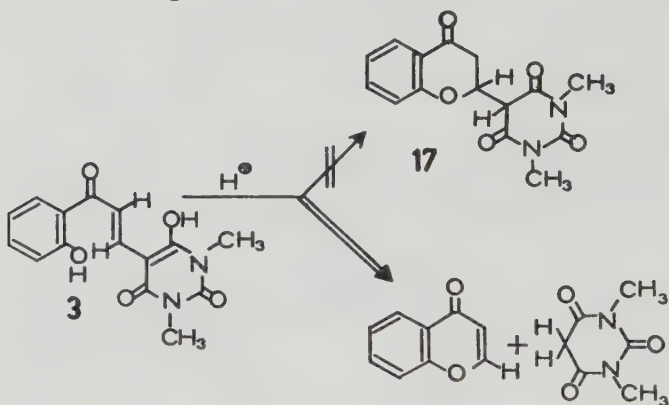
Auf Grund der Ergebnisse der Elementar-Analysen, Molekulargewichtsbestimmung und der optischen Untersuchungen läßt sich eine Aufspaltung zum Oxonol **3** formulieren:



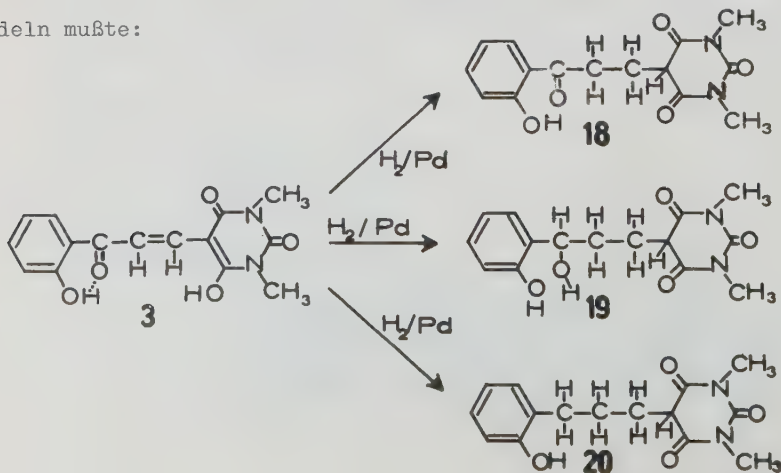
Die gleiche Verbindung entsteht auch aus **15** und **16** :



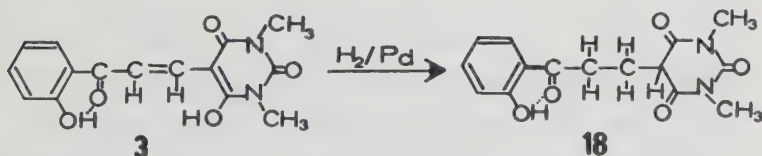
4.2. Eine Cyclisierung zu einem Chromanon-Derivat gelingt nicht⁽¹⁷⁾, durch Abspaltung der Barbitursäure bildet sich Chromon zurück. Diese Beobachtung hatte ich auch schon bei der Hydrolyse des roten Trimethin-Oxonols gemacht (s.S.20) Offenbar ist nur eine Aufspaltung unter Stabilisierung zum Oxonol³ möglich oder es tritt wieder ein Ringschluß zum Chromon ein.



4.3. Einen weiteren Strukturbeweis brachte die katalytische Hydrierung des Oxonols, wobei ich eine farblose Verbindung erwartete, bei der es sich um eins der theoretisch möglichen Produkte handeln mußte:



In der Kälte wurde bei Verwendung von Palladium auf Kohle (in Dioxan) überhaupt kein Wasserstoff verbraucht- erst beim Erwärmen auf ca. 70° setzte spontan der Wasserstoff-Verbrauch ein. Nach ca. 10 Min. war ein Mol Wasserstoff aufgenommen worden und ich brach die Hydrierung ab, um das Entstehen von weiter hydrierten Verbindungen zu verhindern. Während der Hydrierung entfärbte sich die vorher tiefgelbe Lösung, was ich als Hinweis auf die Hydrierung der Doppelbindung des Oxonols betrachten konnte. Ich konnte eine einheitliche farblose Verbindung isolieren. Der Wasserstoff-Verbrauch und die Elementar-Analysen erlaubten eine Formulierung als **18**.



Die erfolgte Hydrierung bzw. das Verschwinden der Doppelbindung ist aus einem Vergleich der optischen Eigenschaften des Oxonols **3** mit denen des Hydrierungsproduktes zu ersehen.

Im UV-Spektrum unterscheiden sich beide Verbindungen in der Lage ihres Hauptmaximums beträchtlich: während das Oxonol **3** ein Maximum bei 433 nm besitzt, wird nach der Hydrierung ein Maximum bei 325 nm gefunden. Als Beweis für die Struktur als Derivat des 2-Hydroxy-propiophenon-Derivat wurde das Spektrum dieses Ketons mit dem des Hydrierungsproduktes verglichen. Wie der Kurvenverlauf zeigt, ist das Spektrum dieser beiden Ketone völlig identisch.

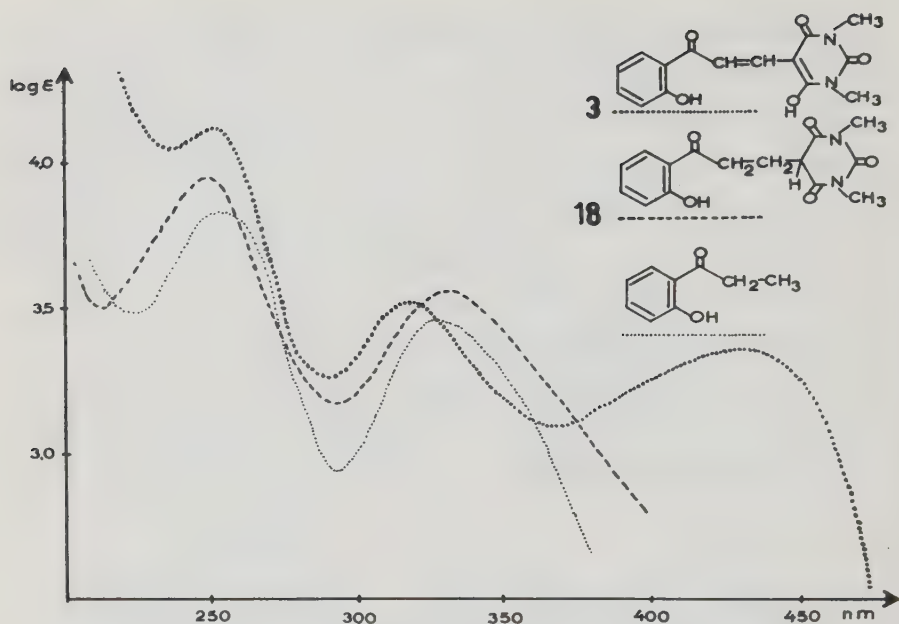


Abb. 9 UV-Spektrum von **3** (.....), **18** (-----) und von 2-Hydroxy-propiophenon (— · — · —) (in Methanol)

Im IR-Spektrum sind keine besonderen Unterschiede zwischen beiden Verbindungen festzustellen. Die Lactam-Banden sind im IR-Spektrum des Hydrierungsproduktes zu höheren Wellenzahlen verschoben.

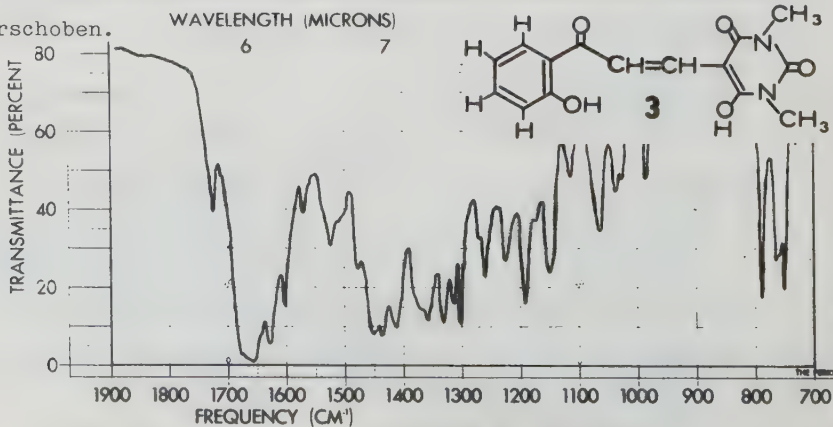


Abb. 10 IR-Spektrum des Oxonols **3** (in KBr)

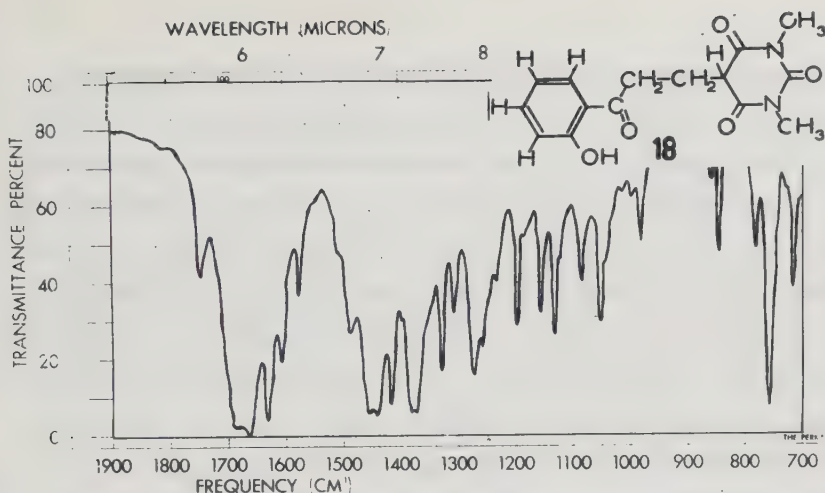


Abb. 11 IR-Spektrum des Hydrierungsproduktes **18** (in KBr)

Besonders beweisend für die Struktur beider Verbindungen ist ein Vergleich ihrer NMR-Spektren. (Beide in CDCl_3)

Beiden Verbindungen gemeinsam ist das phenolische Proton, das bei $\delta = 11,9$ ppm angezeigt wird. Die N-Methyl-Protonen der Dimethylbarbitursäure werden in beiden Fällen bei 3,3 ppm registriert. Die aromatischen Protonen werden in einem aufgespaltenen Multipllett zwischen $\delta = 6,7$ und 7,9 ppm gefunden; die hohe Aufspaltung läßt sich mit den verschiedenen Kopplungsmöglichkeiten der aromatischen Protonen mit der Ketogruppe erklären und kann im einzelnen nicht interpretiert werden.

Der wichtigste Unterschied der beiden Verbindungen wird am Verschwinden der beiden Dubletts bei $\delta = 6,3$ und 8,2 ppm deutlich. Diese beiden Dubletts sind in einem AX-Spinnkopplungssystem angeordnet; ihre Kopplungskonstanten betragen $J=6$ Hz. Das Dublett im tieferen Feld - bei $\delta = 8,2$ ppm - ist wahrscheinlich dem Proton in der Nachbarschaft der Barbitursäure zuzuordnen - von der Carboxylgruppe aus ist es in β -Stellung und müßte auch deshalb im tieferen Feld liegen.

Im Hydrierungsprodukt sind diese beiden Dubletts erwartungsgemäß verschwunden - dafür wird zwischen $\delta = 2,5$ ppm und $3,5$ ppm eine Äthylgruppe mit den ihr entsprechenden Aufspaltungen registriert. Aus der Lage des Signals bei $\delta = 3,6$ ppm kann geschlossen werden, daß die Barbitursäure nicht enolisiert ist - dann müßte eine chemische Verschiebung des Signals auf ca. $\delta = 4,0$ bis $4,5$ ppm zu beobachten sein. Ich nehme deshalb an, daß dieses Signal dem Proton am C-Atom 5 der Barbitursäure zuzuordnen ist. Im Oxonol wird ein Proton bei $\delta = 4,0$ ppm angezeigt, das als Enol-Proton betrachtet werden kann.

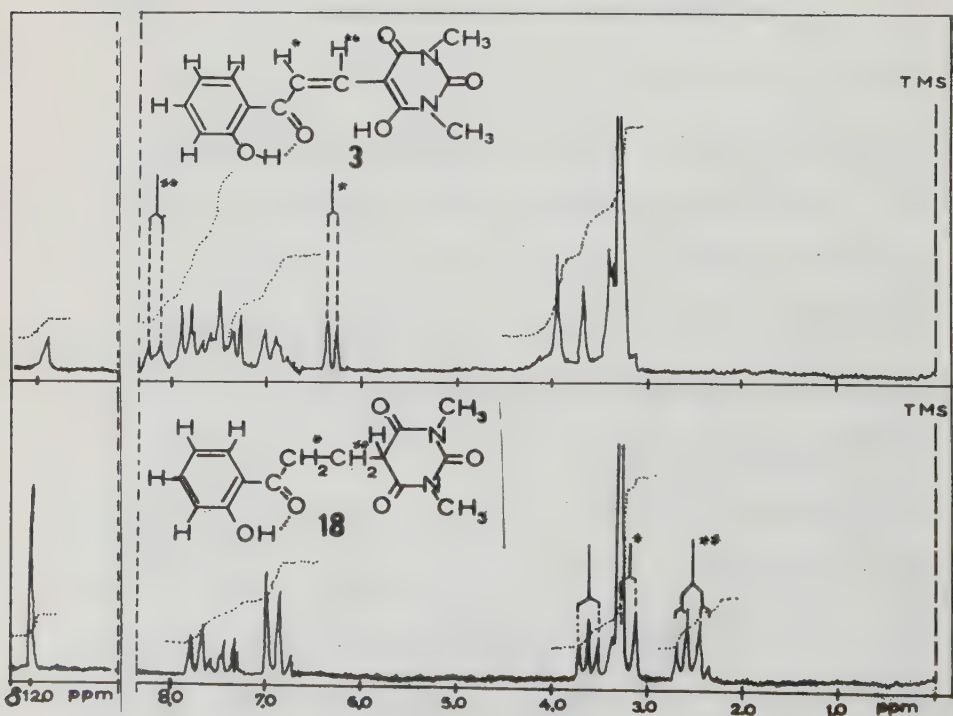
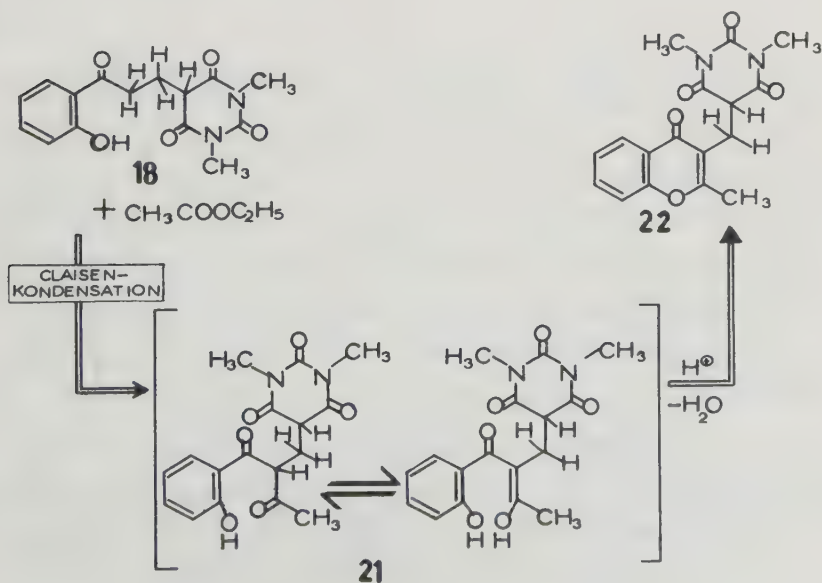


Abb. 12 NMR-Spektren des Oxonols **3** und des Hydrierungsprodukts **18**
(in $CDCl_3$ aufgenommen)

4.4. Aromatisch-aliphatische Ketone wie 2-Hydroxy-acetophenon sind geeignete Ausgangsverbindungen für Chromon-Synthesen. Als substituiertes 2-Hydroxy-propioiphenon war von dem Hydrierungs-Produkt zu erwarten, daß es in ähnlicher Weise Ringschluß-Reaktionen zu Chromon-Derivaten ermöglichen würde. Die so entstehenden 3-substituierten Chromone müßten wegen ihres Methylen-Barbitursäure-Substituenten von pharmazeutischem Interesse sein.

Als Beispiel für eine solche Umsetzung führte ich die Synthese eines 2-Methyl-chromon-Derivats **22** aus dem Hydrierungsprodukt **18** durch: in einer CLAISEN-Kondensation mit Essigsäure-äthylester entstand zunächst das gelbe Diketon **21**, das sich durch Kochen in Eisessig unter Zusatz von Schwefelsäure zum Chromon-Derivat **22** cyclisieren ließ.



Die Elementar-Analysen und das UV-Spektrum sprechen für eine Formulierung als **22**. Der Kurvenverlauf zeigt Ähnlichkeit mit dem des 2-Methyl-chromons.

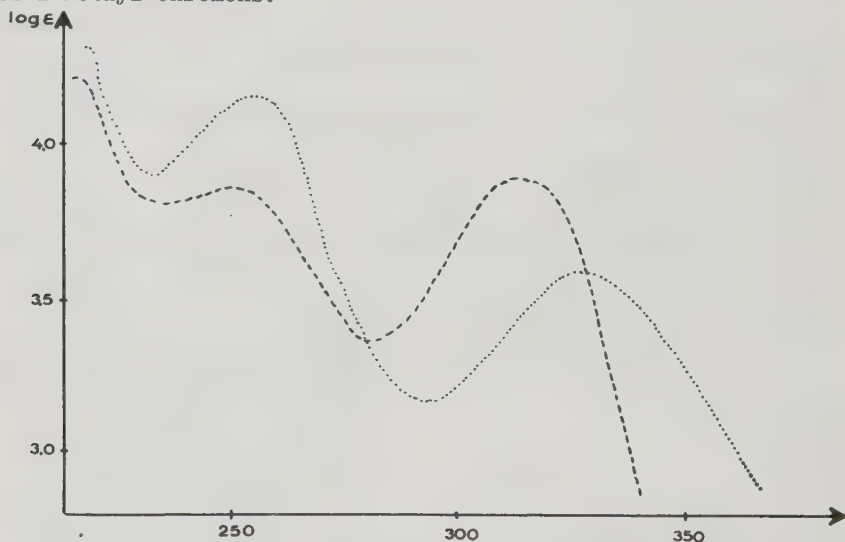
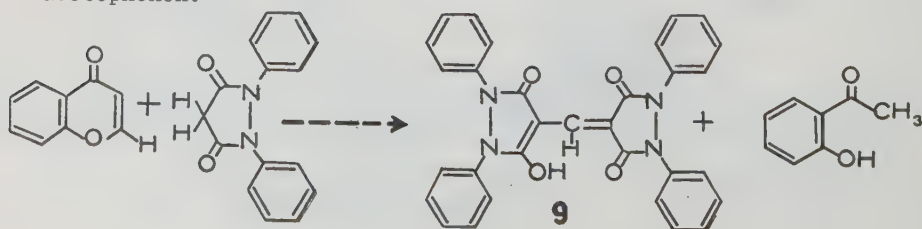


Abb. 12 UV-Spektren von **22** (.....) und 2-Methyl-chromon (---) (in Methanol gemessen)

4.5. Beim Versuch, aus Chromon auch mit anderen CH-acider Verbindungen Oxonole vom Typ **3** herzustellen, erhielt ich keine vergleichbaren Produkte. Aus Diphenyl-dioxo-pyrazolidin und Chromon entsteht auch unter diesen Bedingungen das Bismethin **9** und 2-Hydroxy-acetophenon.



5. Umsetzungen von 3-Benzoylchromon mit CH-aciden Verbindungen.

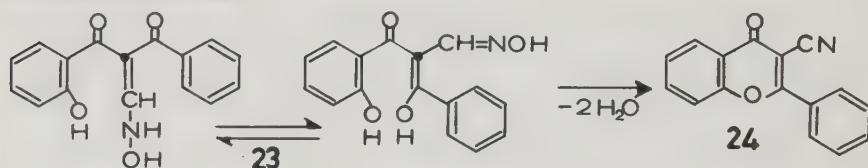
Die Umsetzung von 3-Benzoylchromon mit Aminen führt in Gegenwart von Basen - wie Natriumacetat und Natriumcarbonat - stets zu einer Aufspaltung des Chromon-Ringes durch das Amin. Das Kohlenstoff-Atom 2 besitzt offenbar unter diesen Bedingungen besonders ausgeprägte elektrophile Eigenschaften.^[32]

Mit CH-aciden Verbindungen sollte 3-Benzoylchromon ebenfalls unter Aufspaltung des Chromon-Ringes reagieren. Die geeigneten Reaktionsbedingungen für solche Umsetzungen mußten KNOEVENAGEL-Bedingungen sein. Andererseits schien es auch sinnvoll, 3-Benzoylchromon mit CH-aciden Verbindungen in Acetanhydrid umzusetzen, da eine Kondensation in 4-Stellung durch den Benzoyl-Rest am C-Atom 3 nicht zu erwarten war.

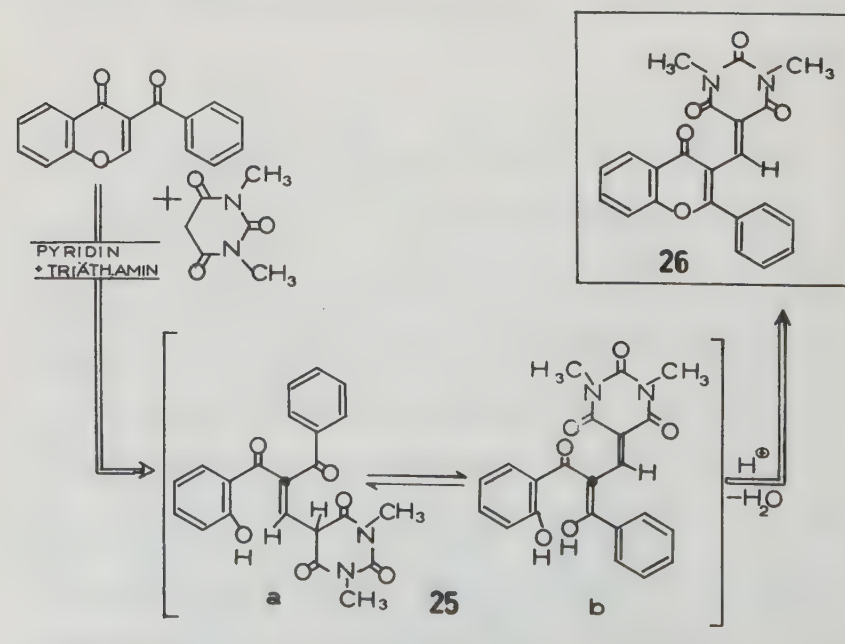
- 5.1 Beim Erwärmen von 3-Benzoylchromon mit N,N'-Dimethyl-Barbitursäure in Pyridin/Triäthylamin entstand schon nach kurzer Zeit eine tief orangerote Lösung, aus der ich nach dem Abdestillieren der flüchtigen Anteile und Ansäuern mit eisgekühlter Salzsäure eine dunkelgelbe Substanz isolieren konnte. Aus der Farbigkeit der Verbindung und einer positiven Eisen-III-chlorid-Reaktion war zu schließen, daß ein ringoffenes Oxonol vorliegen mußte. Es gelang mir jedoch nicht, aus dem Rohprodukt eine reine Substanz durch Umkristallisieren zu gewinnen - beim längeren Erhitzen mit Kohle in Äthanol entstand eine hellgelbe Substanz, die mit Eisen-III-chlorid keinen Nachweis eines freien Phenols mehr gab. Daraus war zu schließen, daß beim Erhitzen eine Cyclisierung eingetreten sein mußte.

Eine solche Cyclisierung unter Wasserabspaltung wurde schon von EIDEN und HAVERLAND^[33] bei der Umsetzung von 3-Benzoylchromon mit Hydroxylamin gefunden - das intermediär auftretende Enol **23** stabilisiert sich zum 3-Cyano-Flavon(**24**).

EIDEN u. HAVERLAND 1965



In ähnlicher Weise könnte auch aus dem zunächst gebildeten Oxonol **25** durch eine Enolisierung und Drehung der Benzoylgruppe das Enol **25b** entstehen, das sich durch Abspaltung von Wasser zum Flavon-Derivat **26** stabilisiert:



Mit einer Formulierung als Aldolkondensationsprodukt des nicht bekannten 3-Formyl-flavons stimmen die Ergebnisse der Elementaranalysen, das Massenspektrum und die IR- und NMR-Spektren der Verbindung überein.

Im Massenspektrum wird bei der Massenzahl 388 ein Molekül-Ion registriert. Die Schlüsselbruchstücke bei $M = 273$ und 246 können durch Fragmentierung der Dimethylbarbitursäure entstanden sein.

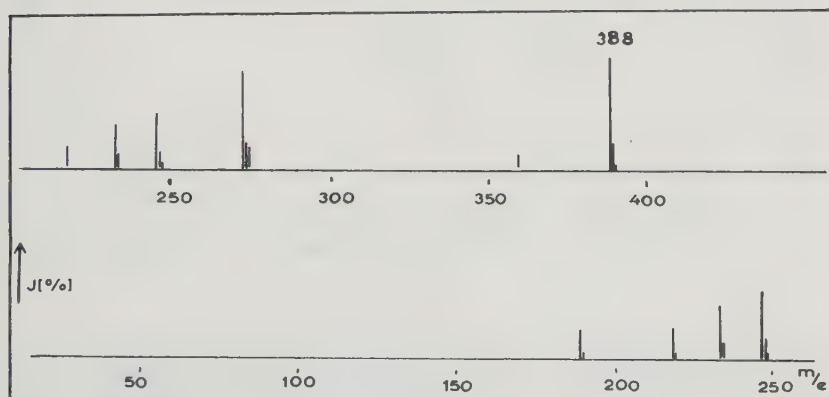


Abb. 14 Massenspektrum von **26**.

Im IR-Spektrum der Verbindung werden zwei Banden bei 1615 cm^{-1} und bei 1600 cm^{-1} gefunden, die einer $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung zuzuordnen sind. Auch beim Flavon selbst wird die $\text{C}=\text{C}$ -Bande bei 1615 cm^{-1} registriert. Dann wäre die Bande bei 1600 cm^{-1} als Absorption der $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung an der Barbitursäure aufzufassen. Bei 1660 cm^{-1} wird die Carbonyl-Schwingung der Ketogruppe und bei 1680 cm^{-1} die Lactam-Carbonyl-Schwingung der Barbitursäure gefunden, was mit den erwarteten Banden übereinstimmt. (Auch Flavon selbst besitzt eine Carbonyl-Bande bei $\text{ca. } 1650\text{ cm}^{-1}$)

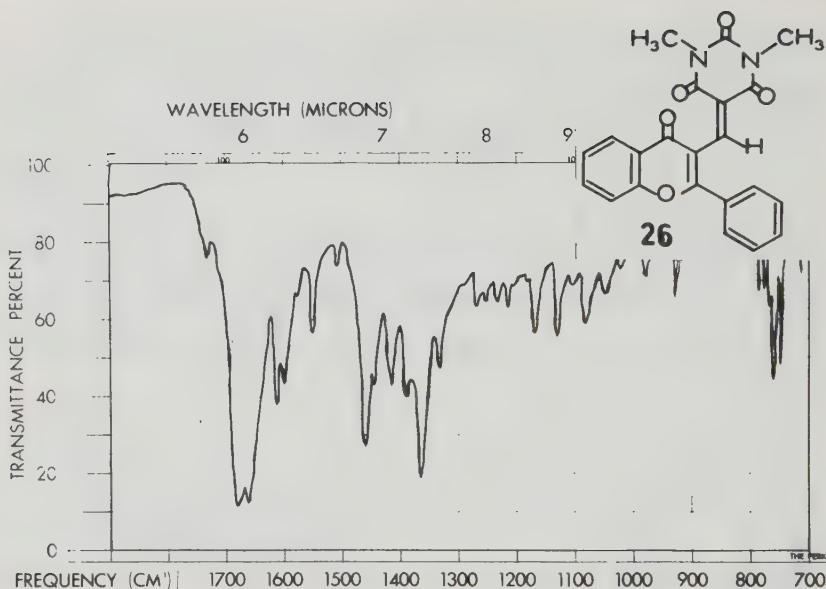


Abb.15 IR-Spektrum von **26** (in KBr).

Im NMR-Spektrum des Oxonols **26** werden die 6 N-Methylprotonen wie üblich bei $\delta = 3,6$ ppm gefunden und 8 aromatische Protonen in einem aufgespaltenen Multipllett zwischen $\delta = 7,5$ und $8,0$ ppm. Die beiden Singulettts bei $\delta = 8,3$ ppm und $8,45$ ppm sind dem 5 H des Flavon-Systems bzw. dem Proton an der Methin-Gruppe in Nachbarschaft zu Barbitursäure zuzuordnen. Durch Kopplung mit der Flavon-Carbonylgruppe bzw. mit der Lactam-Carbonylgruppe sind beide Protonen zum tieferen Feld verschoben. Es ist schwer zu entscheiden, welches Signal im tieferen Feld welchem Proton zugeordnet werden kann - das Signal bei $\delta = 8,45$ ist etwas aufgespalten, was durch Spin-Kopplungen mit aromatischen Protonen erfolgt sein könnte. Deshalb ist dieses Signal eher dem Proton am C-Atom 5 des Flavon-Systems zuzuordnen als das Signal bei $8,3$ ppm. Für das Proton an der Methin-Gruppe sind solche Spin-Kopplungen

nicht denkbar, sodaß das Signal bei $\delta=8,3$ ppm wahrscheinlich von diesem Proton stammt.

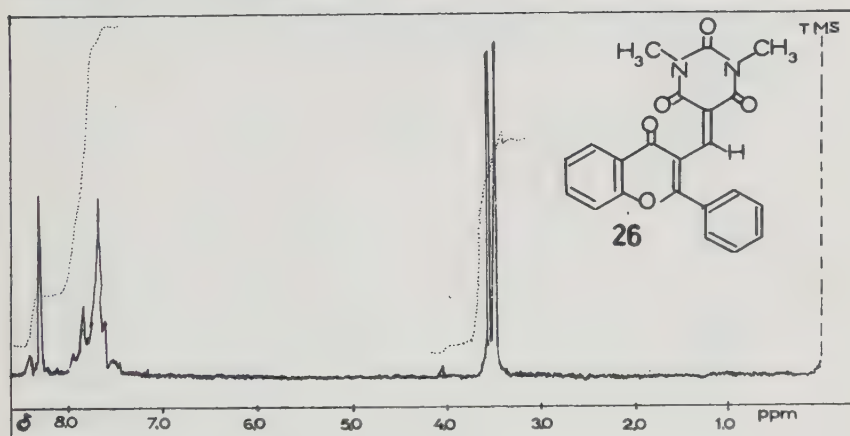
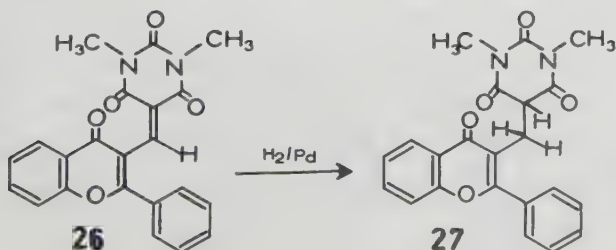


Abb. 16 NMR-Spektrum von **26** (in CF_3COOH)

Bei der katalytischen Hydrierung der Verbindung erhielt ich mit Palladium auf Kohle in heißem Dioxan eine farblose Substanz. Durch einen Vergleich der UV-Spektren der hydrierten und nicht-hydrierten Verbindung kam ich zu dem Schluß, daß die Doppelbindung an der Barbitursäure hydriert worden war und sich **27** gebildet haben mußte:



Das langwellige Maximum des Oxonols **26** bei 347 nm ist bei dem Hydrierungsprodukt nicht mehr vorhanden, während die Maxima bei 282 nm und 242 nm erhalten geblieben sind.

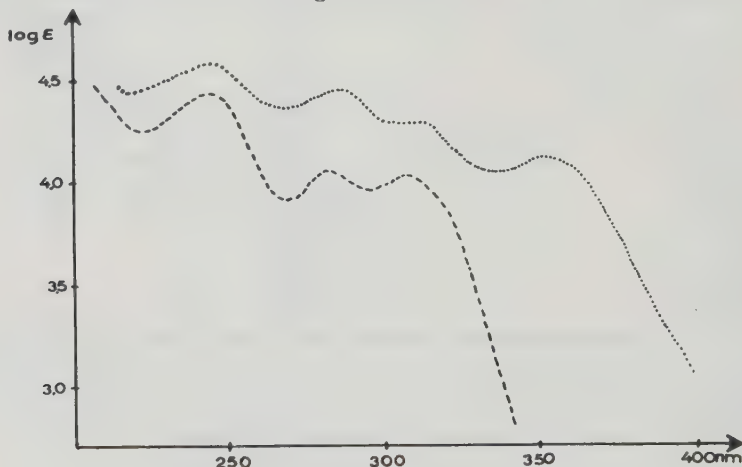


Abb. 17 UV-Spektren von **26** (.....) und **27** (-----)
(gemessen in Dioxan)

Auch im IR-Spektrum kann die Hydrierung der Doppelbindung an der Barbitursäure zu **27** bestätigt werden : die C=C-Bande bei 1600 cm^{-1} ist im Hydrierungsprodukt nicht mehr vorhanden.

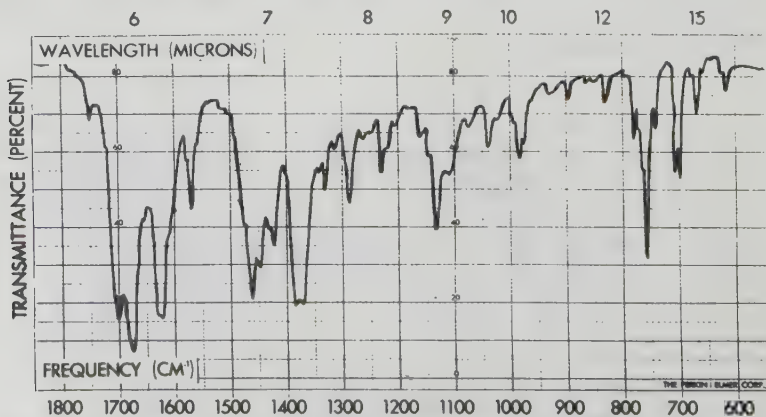


Abb. 18 IR-Spektrum des Hydrierungsprodukts **27** (in KBr)

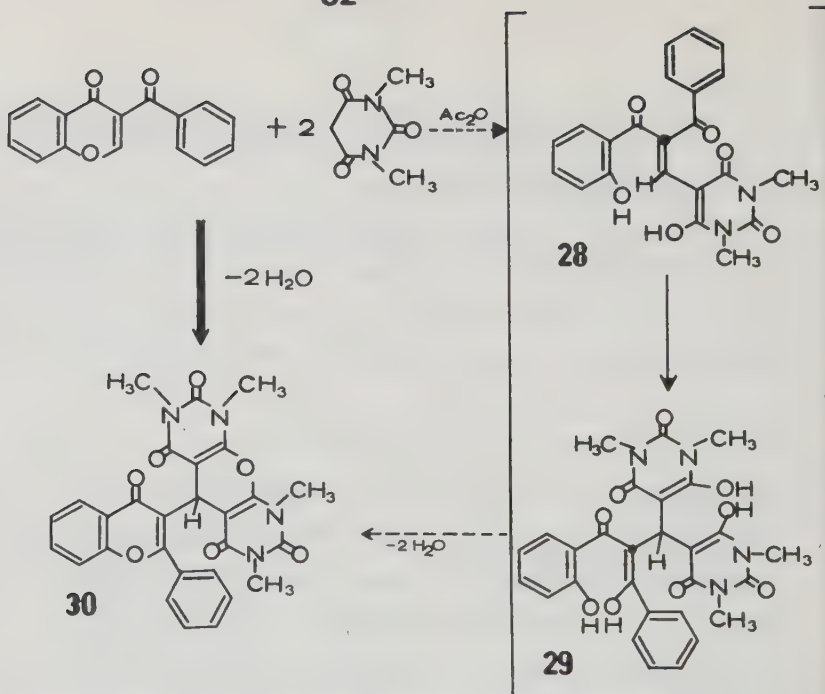
5.2. Umsetzung von 3-Benzoyl-chromon mit Dimethylbarbitursäure
in Acetanhydrid-Eisessig.

Beim Erhitzen von 3-Benzoyl-chromon mit Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid-Eisessig entsteht eine farblose, hochschmelzende Substanz, deren Eigenschaften nicht mit denen des Oxonols übereinstimmen, das ich bei der Reaktion in Pyridin erhalten hatte.

Durch ein Massenspektrum erhielt ich ein Molekulargewicht von 526 und konnte so mit Hilfe der Elementar-Analysen eine Summenformel von $C_{28}H_{22}N_4O_7$ berechnen. Demnach mußten zwei Moleküle Dimethylbarbitursäure mit einem Molekül Benzoylchromon unter Abspaltung von zwei Molekülen Wasser reagiert haben.

Eine solche Reaktion wäre denkbar, wenn die CH-acide Verbindung an zwei elektrophilen C-Atomen angreifen würde - an einer der beiden Ketogruppen und am Kohlenstoff-Atom 2 des Chromon-Systems. Solche Reaktionsprodukte, die durch eine Aldolkondensation entstehen müßten, wären farbig. Da die isolierte Verbindung jedoch farblos war, konnte ich von vorneherein ausschließen, daß ein Oxonol vorlag.

Die CH-acide Verbindung konnte also nur am C-Atom 2 angegriffen haben. Ich nahm deshalb an, daß nach der Aufspaltung des Chromon-Ringes zu einem Oxonol noch einmal eine Additions-Reaktion stattgefunden hatte. Ein solches Addukt könnte sich durch zweimalige Wasserabspaltung zu einem Flavon-Derivat cyclisieren. Über die Zwischenstufen **28** und **29** könnte so ebenfalls ein Derivat des nicht bekannten 3-Formyl-flavons entstanden sein (**30**).



Mit der Formulierung als **30** stimmen die Elementar-Analysen und das mit Hilfe eines Massenspektrums ermittelte Molekulargewicht der Verbindung überein.

Als Schlüsselbruchstück wird ein Ion mit der Masse von 305 registriert, bei dem es sich um das Ion **30'** handeln muß, das nach der Abspaltung von Flavon aus dem Molekül-Ion entsteht:

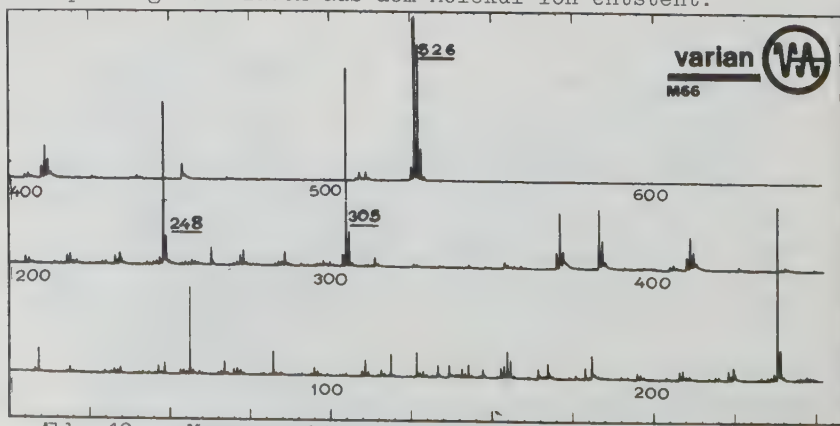
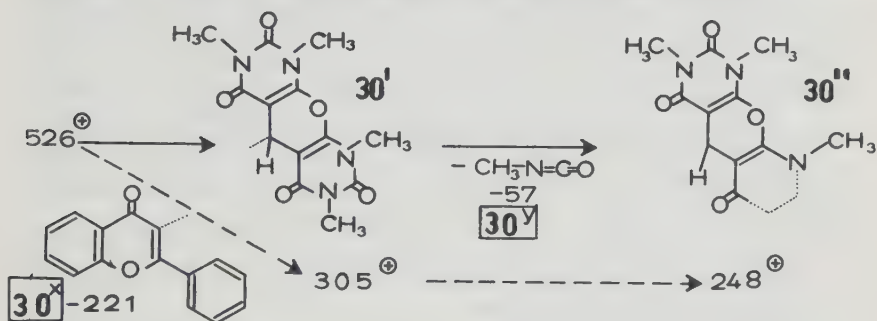


Abb. 19 Massenspektrum von **30**

Als zweites Schlüsselbruchstück wird ein Ion mit der Masse von 248 gefunden. Diese beiden Fragmente stammen aus dem Ion von $M = 526$ und ihre Entstehung läßt sich nur so deuten, daß aus dem Molekül-Ion die Bruchstücke 30^x und 30^y abgespalten werden.



Im IR-Spektrum der Verbindung zeigt sich an der Aufspaltung der Lactam-Bande in zwei Banden gleicher Intensität die Struktur der cyclischen Bis-Dimethylbarbitursäure. Die Bande bei 1660 cm^{-1} kann der Flavon-Carbonylgruppe zugeordnet werden. Die $C=C$ -Bande bei 1620 cm^{-1} ist ebenfalls typisch für die Flavonstruktur **30**.

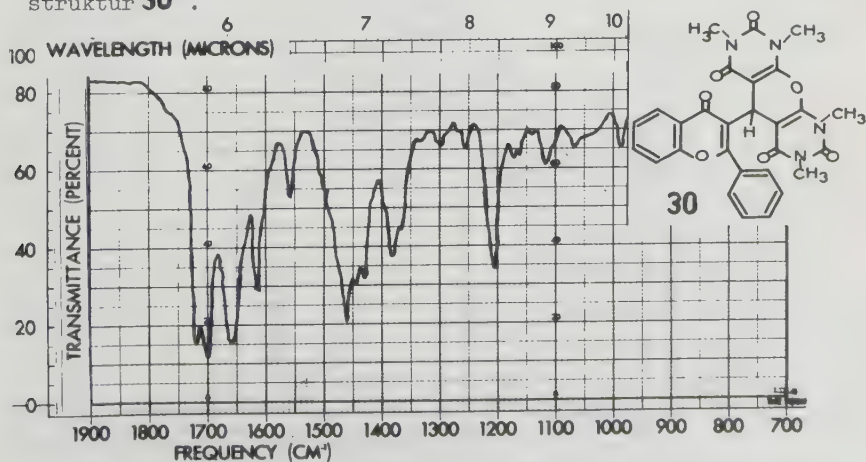


Abb. 20 IR-Spektrum der Verbindung **30** (in KBr)

Die Struktur der Verbindung wird auch durch ein NMR-Spektrum bestätigt.

Die N-Methyl-Protonen werden nicht in einem einheitlichen Signal registriert, sondern geben zwei Signale mit einem Integral für jeweils 6 Protonen: bei $\delta = 3,4$ ppm und 3,6 ppm. Offenbar bewirkt die Fixierung der Lactim-Form eine chemische Verschiebung der 6 benachbarten N-Methyl-Protonen zum tieferen Feld. Die 9 aromatischen Protonen werden in einem Multiplett registriert, wobei ein Proton etwas zum tieferen Feld verschoben ist, wie es auch sonst bei Chromonen gefunden wird - es ist dem 5 H des Flavon-Systems zuzuordnen.

Das Singulett bei $\delta = 5,8$ ppm ist charakteristisch für ein Proton an einem quartären Kohlenstoff-Atom ohne benachbarte Protonen, mit denen eine Spin-Kopplung möglich wäre - es ist deshalb dem H an der Methin-Brücke zwischen den beiden Barbitursäuren zuzuordnen.

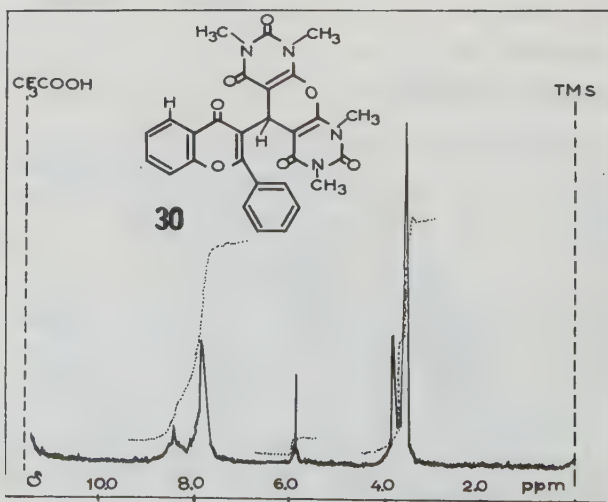
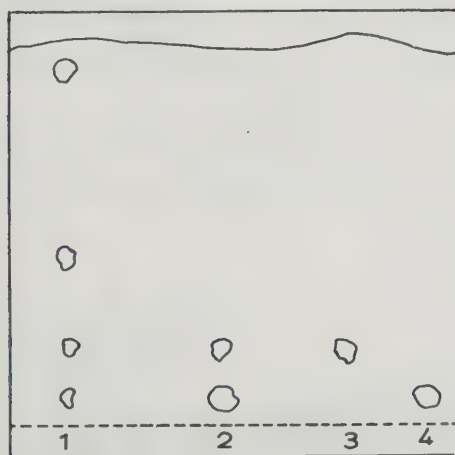


Abb. 21 NMR-Spektrum von **30** (in CF_3COOH)

6. Umsetzungen von 4-Pyron mit CH-aciden Verbindungen.

Lösungen von 4-Pyron und Barbitursäuren in Acetanhydrid-Eisessig färben sich beim Erwärmen schon nach wenigen Minuten rot und beim längeren rückfließenden Erhitzen schließlich rotviolett. Nach dem Erkalten fallen dunkelrote Substanzen aus, die in den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich sind. Die Umsetzungsprodukte von 4-Pyron mit unsubstituierter Barbitursäure sind nicht durch Umkristallisieren zu reinigen, während die Reaktionsprodukte mit N,N'-Dimethyl- und N,N'-Diphenyl-barbitursäure aus Eisessig umkristallisiert werden können. Dünnschicht-chromatographisch lassen sich in einem so gereinigten Produkt jedoch immer noch gelbe Nebenprodukte nachweisen, sodaß eine säulenchromatographische Reinigung der roten Farbstoffe unumgänglich war. Auf diesem Wege konnte ich sowohl das rote Hauptprodukt als auch eine kleine Menge des gelben Nebenprodukts in reiner Form isolieren.

Das Dünnschicht-Chromatogramm zeigt die einzelnen Stufen dieses Reinigungsprozesses:



- 1: Rohprodukt vor dem Umkristallisieren
- 2: Oxonol-Gemisch nach dem Umkristallisieren
- 3: Säulenchromatographisch isolierte gelbe Substanz
- 4: Säulenchromatographisch isolierte rote Substanz

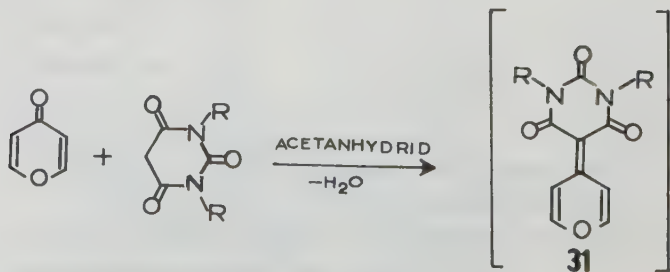
Abb. 22 Dünnschicht-Chromatogramm der Reaktionsprodukte von 4-Pyron und Dimethylbarbitursäure (in Ac_2O) (Kieselgel GF₂₅₄; Fließmittel: Methanol-Benzol 3:8)

Ich beschäftigte mich zunächst mit der Struktur-Aufklärung des dunkelroten Oxonols, das als Hauptprodukt bei der Reaktion von 4-Pyron mit N,N'-Dimethylbarbitursäure entstanden war. Ich nahm an, daß es sich bei der gelben Substanz um ein Nebenprodukt oder eine Zwischenstufe dieser Reaktion handeln mußte, so daß sich gleichzeitig die Struktur der gelben Verbindung aus diesen Untersuchungen ergeben mußte.

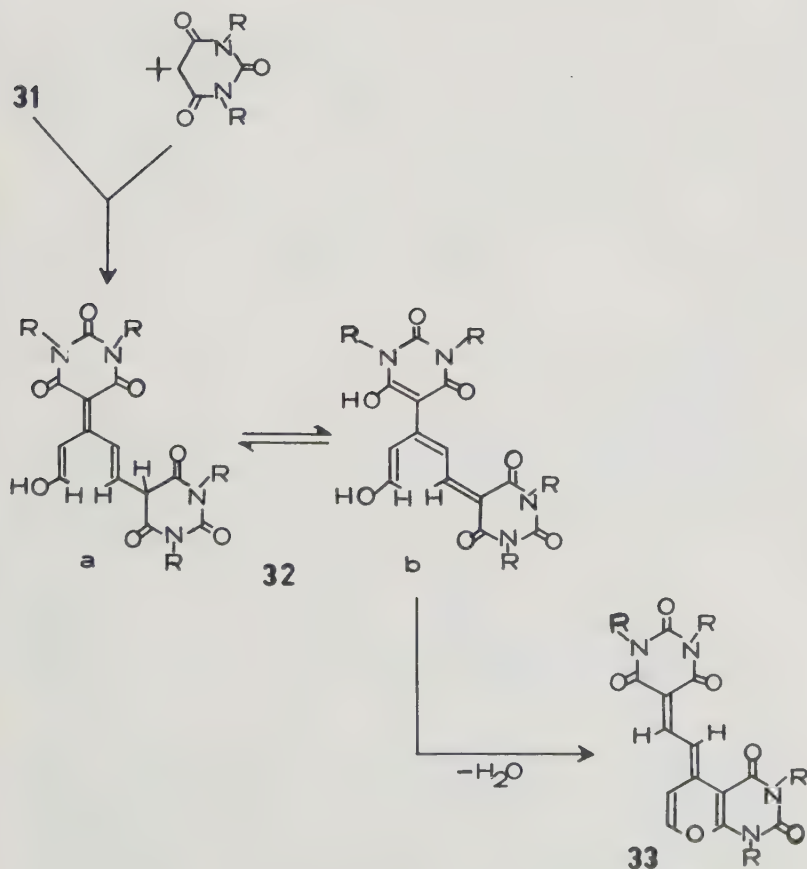
6.1. Strukturaufklärung des roten Farbstoffes aus der Umsetzung von 4-Pyron mit Dimethylbarbitursäure.

Aus den Elementar-Analysen der auf säulenchromatographischem Wege gereinigten roten Verbindung ließ sich schließen, daß ein Äquivalent 4-Pyron mit zwei Äquivalenten Dimethylbarbitursäure unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasser reagiert haben mußte.

Bei der Aufklärung dieser Reaktion ging ich von der Hypothese aus, daß sich die Ergebnisse der Chromon-Umsetzung auf die Reaktion des monocyclischen 4-Pyrons übertragen lassen mußten. Als Zwischenstufe wäre dann die Pyranlyden-Verbindung **31** zu formulieren, die aus 4-Pyron und Dimethylbarbitursäure in einer Aldolkondensation entstehen könnte:



Wie bei der Chromon-Umsetzung wäre dann eine Aufspaltung zum offenkettigen Oxonol **32** denkbar. Durch Enolisierung und Drehung wäre in **32b** eine Struktur begünstigt, aus der eine Wasserabspaltung erfolgen kann:



Als Endprodukt wäre dann das cyclische Oxonol **33** zu diskutieren. Für eine solche Formulierung sprechen die Ergebnisse der Elementar-Analysen, das Massenspektrum und die UV- und IR-Spektren des von mir isolierten roten Oxonols.

Durch ein Massenspektrum konnte das Molekulargewicht der Verbindung mit 372 ermittelt werden. Aus den Ergebnissen der Elementar-Analysen läßt sich dann eine Summenformel von $C_{17}H_{16}N_4O_6$ errechnen, was mit einer Formulierung des Oxonols als **33** in Einklang zu bringen ist.

Außer dem Molekül-Ion konnte ich noch einige Schlüssel-Bruchstücke identifizieren, die gut mit der Struktur **33** übereinstimmen. Aus der Intensität der Masseneinheiten läßt sich schließen, daß der Zerfall des Molekül-Ions in zwei Phasen verläuft:

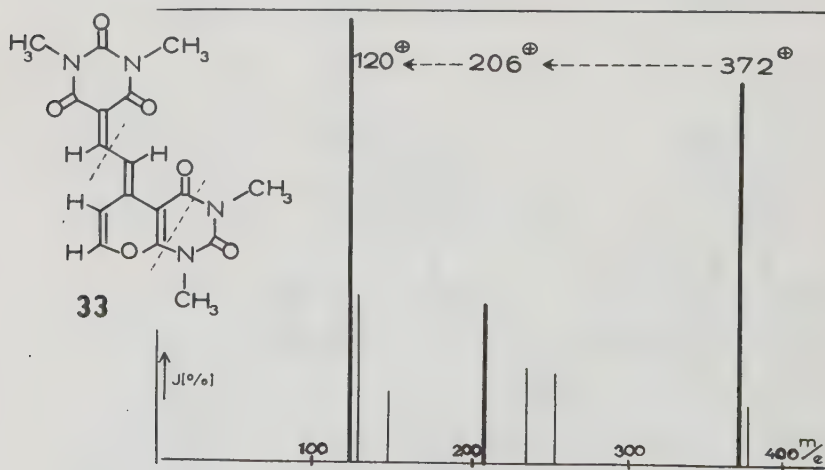
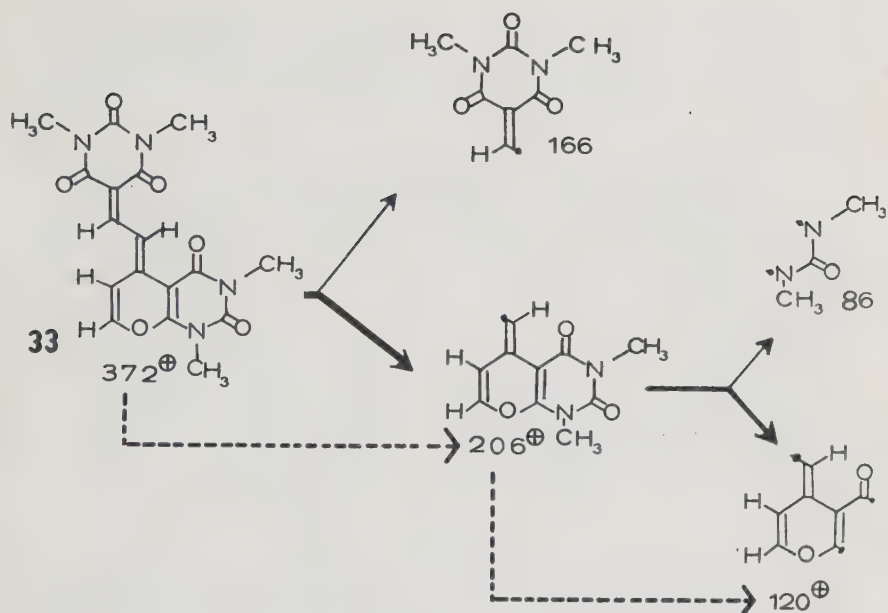


Abb.23 Massenspektrum von **33**

Zunächst tritt eine Fragmentierung des Molekül-Ions in ein Ion mit der Masse von 206 und ein ungeladenes Bruchstück mit einer Masse von 166 ein. Durch Zerfall des Ions mit der Masse von 206 entsteht ein Ion mit der Masse von 120 und ein ungeladenes Fragment mit der Masse 86. Nach den Molekulargewichten dieser Bruchstücke läßt sich der Zerfall des Molekül-Ions in folgender Weise formulieren:



Im UV-Spektrum wird ein langwelliges Hauptmaximum bei 532 nm gefunden und ein Maximum geringerer Intensität in Form einer ausgeprägten Schulter bei 570 nm.

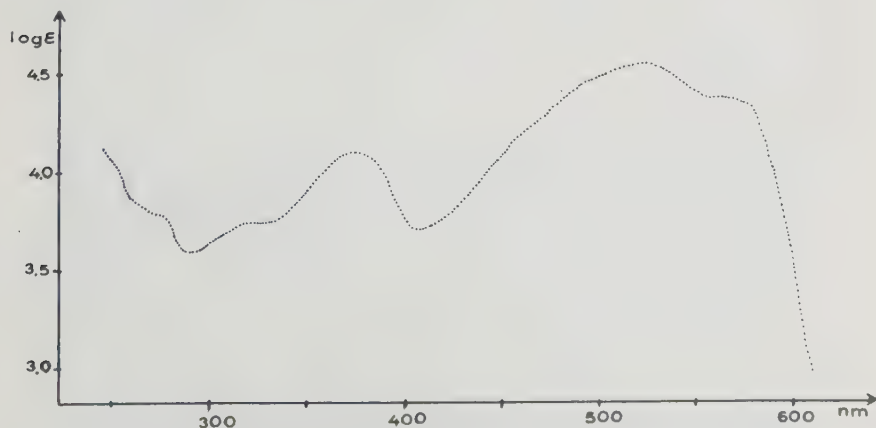
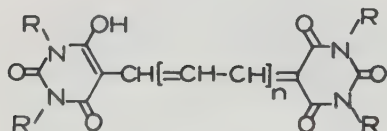


Abb. 24 UV-Spektrum des Oxonols **33** (in Eisessig)

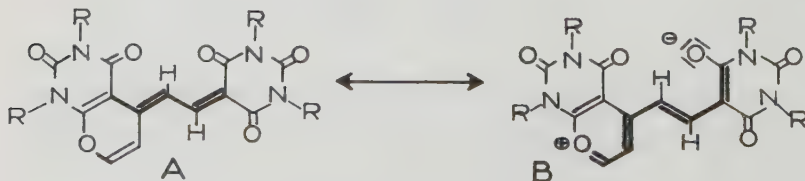
Um diese verhältnismäßig langwellig erfolgende Absorption zu erklären, verglich ich die optischen Eigenschaften kettenförmiger Barbitursäure-Oxonole mit denen des roten Pyron-Oxonols.

Die Hauptmaxima der kettenförmigen Barbitursäure-Oxonole verschieben sich mit steigender Kettenlänge um den Betrag von ca. 75 nm, wie ein Vergleich der drei vinylen-homologen Oxonole zeigt:



$n=0$: $\lambda_{\max}$ 420 nm
 $n=1$: $\lambda_{\max}$ 495 nm
 $n=2$: $\lambda_{\max}$ 570 nm^[34]
 (in EISESSIG)

Die beiden Maxima des roten Pyron-Oxonols sind also mit den Maxima des Trimethin- bzw. Pentamethin-Oxonols zu vergleichen. Die langwellige Absorption des Pyron-Oxonols wird durch die Grenzformeln A und B erklärt: während das Hauptmaximum einer Trimethin-Struktur mit gekreuzter Konjugation zuzuordnen ist, ließe sich das Maximum bei 570 nm mit einer Pentamethin-Struktur erklären.



[34] E. Asmus, H. Garschagen Z. analyt. Chem. 138, 404 (1953)

Im IR-Spektrum zeigt die Lage der Lactam-Bande große Übereinstimmung mit dem Spektrum des aus Chromon entstandenen cyclischen Oxonols **5** ; sie liegt auch hier bei 1715 cm^{-1} .

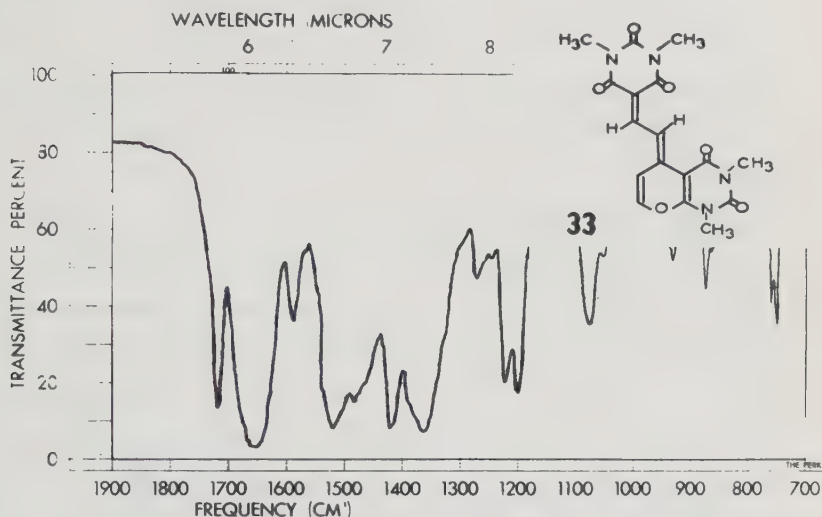


Abb.25 IR-Spektrum des Oxonols **33** (in KBr)

Im NMR-Spektrum des Oxonols wurden keine charakteristischen Signale gefunden, weil sich als Lösungsmittel nur Trifluoressigsäure eignete. Solche Doppelbindungen können offenbar durch Addition eines Protons in ihrer Oxonol-Struktur sehr stark verändert werden, sodaß eine Zuordnung der Signale erschwert ist. So wurde z.B. bei polyen-ähnlichen Pyranyliden-Verbindungen beobachtet, daß ein Übergang zu einem aromatischen System mit den entsprechenden chemischen Verschiebungen stattfindet.*

* Privat-Mitteilung von Herrn M. Peglow und Herrn Dr. Rehse, Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin.

6.2. Strukturaufklärung des gelben Farbstoffes aus der Umsetzung von 4-Pyron mit Dimethyl- bzw. Diphenyl-Barbitursäure.

Die Reaktion von 4-Pyron mit Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid hatte als Hauptprodukt das rote Oxonol **33** ergeben, wie aus den Eigenschaften dieses Farbstoffes zu ersehen ist. Die Entstehung eines solchen cyclischen Trimethin-Oxonols läßt sich am besten so erklären, daß als Zwischenstufe die Pyranyliden-Verbindung **31** auftritt, die durch ein weiteres Molekül der CH-aciden Verbindung aufgespalten wird. Eine solche Pyranyliden-Verbindung mußte deshalb im Reaktions-Produkt ebenfalls vorhanden sein - wenn auch in geringer Menge. Es lag deshalb nahe, die auf säulenchromatographischem Wege isolierte gelbe Verbindung für eine solche Pyranyliden-Verbindung zu halten. Durch ein Massenspektrum konnte ich die aus dem Oxonol-Gemisch der Umsetzung von 4-Pyron mit Diphenylbarbitursäure isolierte gelbe Substanz als am Pyron-Ring unsubstituierte Pyranyliden-Verbindung identifizieren (**34**).

Das Massenspektrum ergab das Molekulargewicht von 358, was mit den Elementar-Analysen gut übereinstimmt. Die Schlüssel-Bruchstücke mit einer Masse von 239 bzw. 119 können den auch sonst bei Barbitursäuren auftretenden Cyanat-Ionen zugeordnet werden.

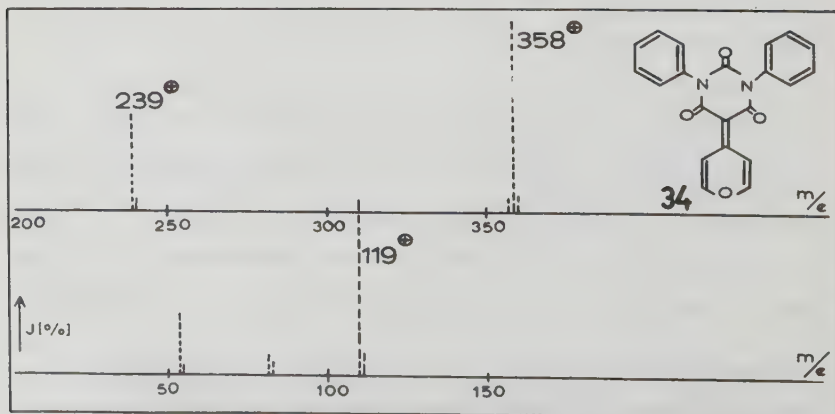
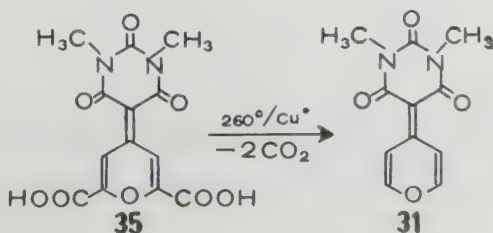


Abb. 26 Massenspektrum der Pyranyliden-Verbindung **34**

Um die Struktur der gelben Verbindungen als Pyranyliden-Derivate zu beweisen, versuchte ich ihre Darstellung auf einem unabhängigen Wege. Durch chromatographischen Vergleich und durch vergleichende UV-, IR- und NMR-Spektroskopie wollte ich die Identität dieser Verbindungen mit den bei der Umsetzung von 4-Pyron mit Barbitursäuren als Nebenprodukt entstandenen gelben Substanzen zeigen.

Die Decarboxylierung von Chelidonsäure-Pyranyliden-Derivaten schien auch hier die geeignete Methode zu sein, weil ich auf dem gleichen Wege aus Chromanyliden-2-carbonsäuren die entsprechenden, am Pyron-Ring unsubstituierten, Chromanyliden-Verbindungen dargestellt hatte.

Schon EIDEN u. PETER^[2,22] hatten versucht, auf diese Art solche Verbindungen herzustellen, um sie anschließend zu 4-Pyridinyli-
den-Derivaten umzusetzen. Obwohl diese Versuche erfolglos ver-
laufen waren, hoffte ich doch zum Ziele zu kommen, indem ich hier
die gleiche Decarboxylierungs-Methode anwendete, wie bei der
Darstellung der unsubstituierten Chromanyliden-Verbindung: durch
langsames Erhitzen in einem Silicon-Bad auf 260° - 280° . Diese
Bemühungen hatten nach mehrfacher Variation der Sublimations-
Bedingungen schließlich den gewünschten Erfolg. Im Gemisch mit
etwa gleichen Gewichtsteilen Kupferpulver ließ sich die Säure
in etwa 30%iger Ausbeute zur Pyranyliden-Verbindung decarboxy-
lieren⁽³¹⁾.



Im IR-,UV- und NMR-Spektrum erwies sich die auf diesem Wege dargestellte Pyranlyden-Verbindung als identisch mit der auf chromatographischem Wege isolierten Substanz aus der Umsetzung von 4-Pyron mit Dimethylbarbitursäure.

Die erfolgte Decarboxylierung der Säure **35** zur Pyranlyden-Verbindung ließ sich durch einen Vergleich ihrer IR- und UV-Spektren zeigen:

Im IR-Spektrum des Decarboxylierungsprodukts fehlt die für eine Carbonsäure typische Bande bei 1735 cm^{-1} , die bei der Säure vorhanden ist :

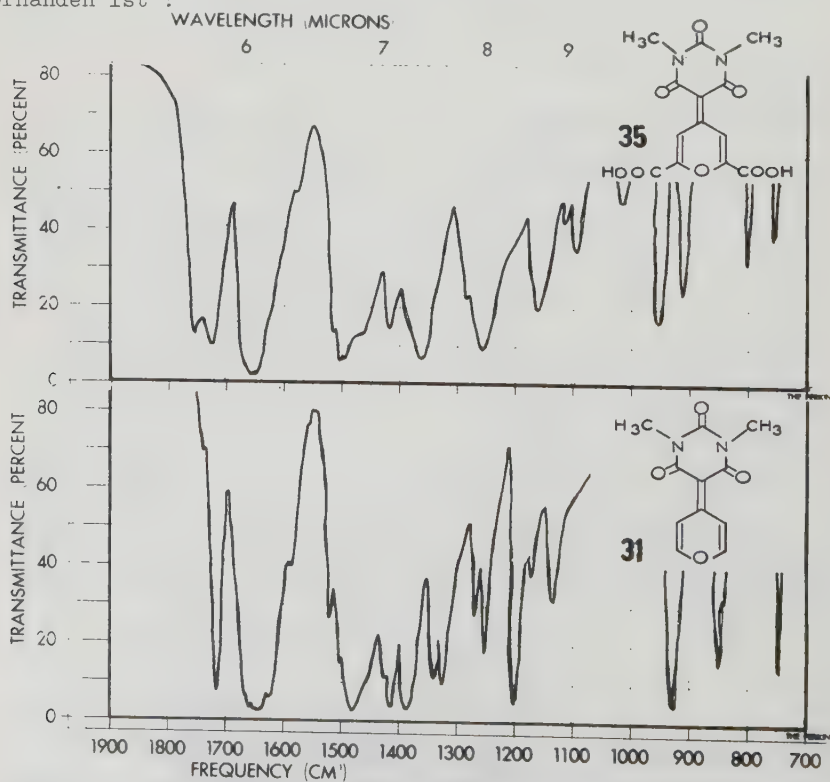


Abb. 27 IR-Spektren der Säure **35** und des Decarboxylierungsprodukts **31** (in KBr)

Im UV-Spektrum ist ein deutlicher Unterschied im Kurvenverlauf der Säure **35** und des Decarboxylierungs-Produkts erkennbar: das Hauptmaximum verschiebt sich durch die Abspaltung des Substituenten um ca. 25 nm zum Kurzwelligeren.

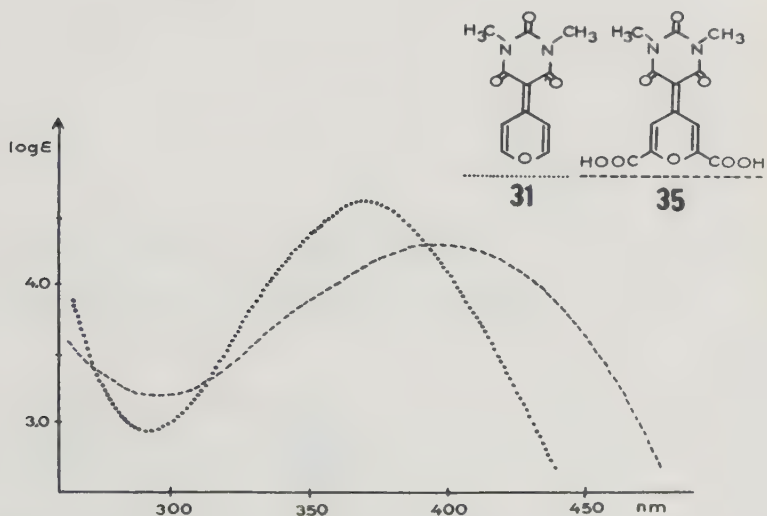


Abb.28 UV-Spektren der Säure **35** und des Decarboxylierungsprodukts **31** (in Eisessig)

Wie auch bei anderen Pyranyliden-Verbindungen wird beim Messen des UV-Spektrums in konzentrierter Schwefelsäure eine hypsochrome Verschiebung des Hauptmaximums festgestellt.^[35] Durch Addition eines Protons findet auch hier offenbar ein Übergang in ein kürzerwellig absorbierendes aromatisches System statt.

[35] F. Eiden, Arch. Pharmaz. 295, 607 (1962)

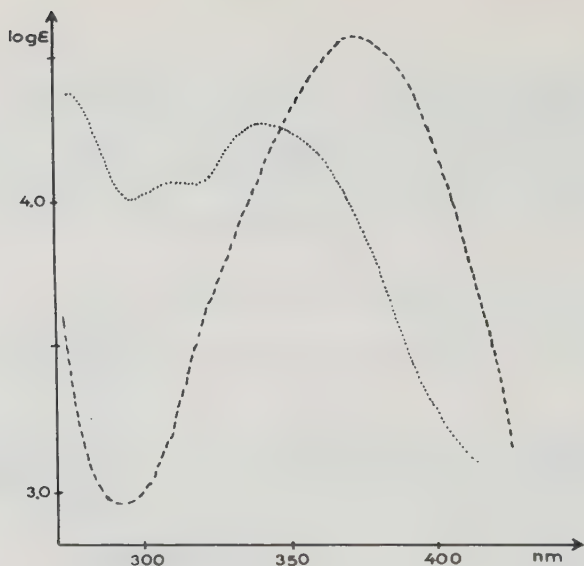


Abb. 29 UV-Spektrum von **31** in Eisessig (-----) und in konzentrierter Schwefelsäure (—).

Von besonderem Interesse für die Struktur der am Pyron-Ring unsubstituierten Pyranlyden-Verbindung ist ihr NMR-Spektrum. Die beiden Protonen am C-Atom 2 bzw. 6 und am C-Atom 3 bzw. 5 werden in zwei Dubletts registriert, die eine Kopplungskonstante von $J=6\text{Hz}$. besitzen. Außerdem finden sich noch Spin-Kopplungen höherer Ordnung, die mit einer geringen Kopplung der Protonen in para-Stellung erklärt werden können und als Beweis für eine Aromatisierungstendenz des Systems angesehen werden können. Die Zuordnung der beiden Dubletts erfolgte durch einen Vergleich der NMR-Spektren der Pyranlyden-Verbindung mit dem des unsubstituierten 4-Pyrone^[12]. Auch hier wird ein Dublett für die beiden Protonen am C-Atom 2 bzw. 6 und ein Dublett für die beiden Protonen am C-Atom 3 bzw. 5 gefunden, die die gleichen Kopplungen aufweisen. Die Dubletts sind in beiden Verbindungen in einem

AX-System angeordnet. Die chemische Verschiebung ist bei der Pyranlyden-Verbindung erwartungsgemäß größer: während das Signal für die beiden Protonen am C-Atom 2 bzw. 6 beim 4-Pyron bei $\delta = 7,7$ ppm angezeigt wird, findet man dieses Dublett bei der Pyranlyden-Verbindung bei $\delta = 9,0$ ppm. Die beiden Protonen am C-Atom 3 bzw. 5 liegen im höheren Feld: beim 4-Pyron bei $\delta = 6,3$ und bei der Pyranlyden-Verbindung bei $7,7$ ppm.

Die N-Methyl-Protonen werden bei $\delta = 3,4$ ppm registriert.

Der Vergleich der NMR-Spektren des 4-Pyrone und seines Vinylen-Homologen - der Pyranlyden-Verbindung - läßt vielleicht den Schluß zu, daß die Elektronen-Struktur in beiden Systemen ähnlich sein muß. Das läßt sich besonders an der Übereinstimmung der Spin-Kopplungen beider Verbindungen zeigen.

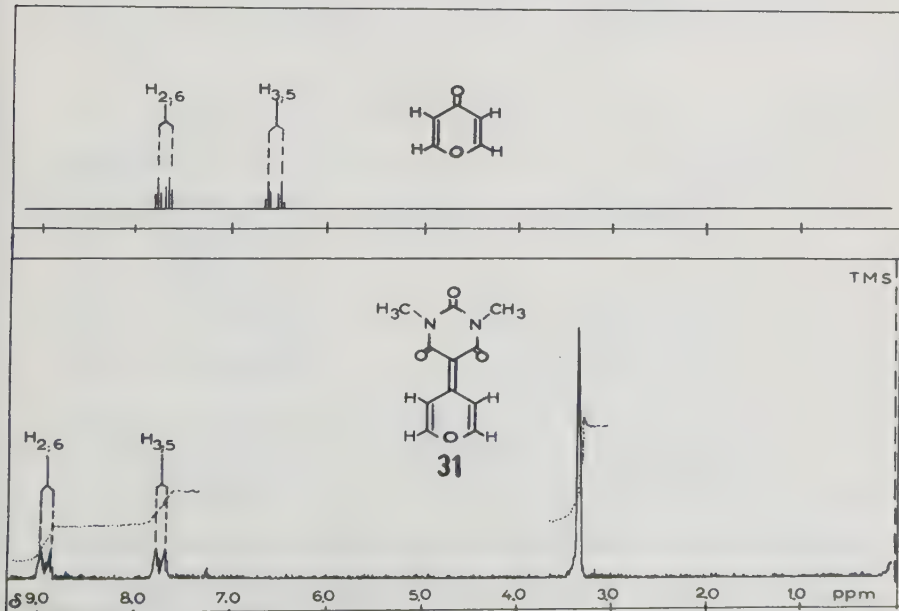


Abb. 30 NMR-Spektren von 4-Pyron (schematisch nach ^[12])
und der Pyranlyden-Verbindung **31** (beide in CDCl₃)

Durch die Identifizierung der dunkelroten Substanz als das Oxonol **33** und der gelben Substanzen als die Pyranlyden-Verbindungen **31** und **34** konnte ich die Reaktion von 4-Pyron mit Barbitursäuren weitgehend aufklären. Dabei ist das Auftreten der Pyranlyden-Verbindungen als Beweis dafür anzusehen, daß solche Aldolkondensationsprodukte wahrscheinlich als Zwischenprodukte bei der Entstehung des roten Oxonols auftreten. So läßt sich auch verstehen, daß die Aufspaltung des 4-Pyron-Ringes durch die CH-acide Verbindung nicht an den elektrophilen Kohlenstoff-Atomen 2 und 6 erfolgt, wie es ja auch denkbar wäre.

6.3. Allgemein läßt sich sagen, daß 4-Pyrone mit einem Substituenten am C-Atom 2 und 6 zu Aldol-Kondensationsprodukten reagieren, wenn sie mit CH-aciden Verbindungen in Acetanhydrid-Eisessig umgesetzt werden. Beim Fehlen eines Substituenten in 2- und 6-Stellung sind solche Aldol-Kondensationsprodukte offenbar so instabil, daß sie mit der CH-aciden Verbindung unter Ringöffnung und erneuter Cyclisierung zu Oxonolen vom Typ **33** reagieren.

Dieser Reaktionsverlauf wird jedoch nicht bei allen untersuchten CH-aciden Verbindungen gefunden. In ähnlicher Weise wie beim Chromon entsteht auch aus 4-Pyron mit Diphenyldioxypyrazolidin die Bis-methin-Verbindung **9** als Hauptprodukt und nicht ein den Barbitursäure-Reaktionen analoges Oxonol. Der Pyron-Ring wird offenbar auch hier in Aceton und Ameisensäure gespalten, die in der Bismethin-Verbindung **9** die Methin-Brücke bildet. (s.S. 23)

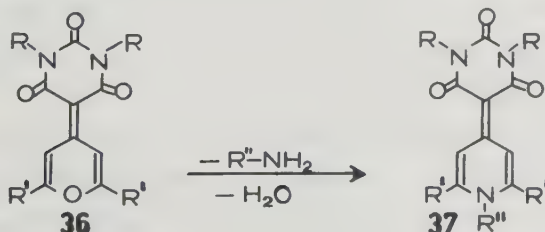
7. Darstellung von Pyridinylden-Verbindungen.

In Umsetzungen von 4-Pyron mit Barbitursäuren hatte die intermediär gebildete Pyransylden-Verbindung am Kohlenstoff-Atom 2 bzw. 6 mit einem weiteren Molekül der CH-aciden Verbindung unter Ringöffnung zu Oxonolen vom Typ **33** reagiert. Dieses Verhalten der am Pyron-Ring unsubstituierten Pyransylden-Verbindung kann nur damit erklärt werden, daß die C-Atome 2 und 6 in solchen Verbindungen elektrophile Eigenschaften besitzen. Auch die in den UV- und NMR-Spektren zum Ausdruck kommende Ähnlichkeit der Pyransylden-Verbindung **31** mit dem 4-Pyron kann als Hinweis auf ähnliche Elektronendichten am C-Atom 2 bzw. 6 beider Systeme betrachtet werden.

Um die elektrophilen Eigenschaften der 2- und 6-Stellung in der Pyransylden-Verbindung auch in Reaktionen mit anderen nucleophilen Reagentien zu überprüfen, setzte ich sie mit primären Aminen um.

Solche Reaktionen sind mit 2,6-disubstituierten Pyransylden-Verbindungen schon durchgeführt worden, wobei 2,6-disubstituierte Pyridinylden-Verbindungen erhalten wurden:^[35]

EIDEN 1960



7.1. Beim Fehlen eines Substituenten in 2- und 6-Stellung verläuft die Reaktion in der gleichen Weise, wie ich durch Umsetzungen mit Methylamin, Anilin und Ammoniak zeigen konnte. Die entstehenden 2,6-unsubstituierten Pyridinylden-Verbindungen sind gelbe

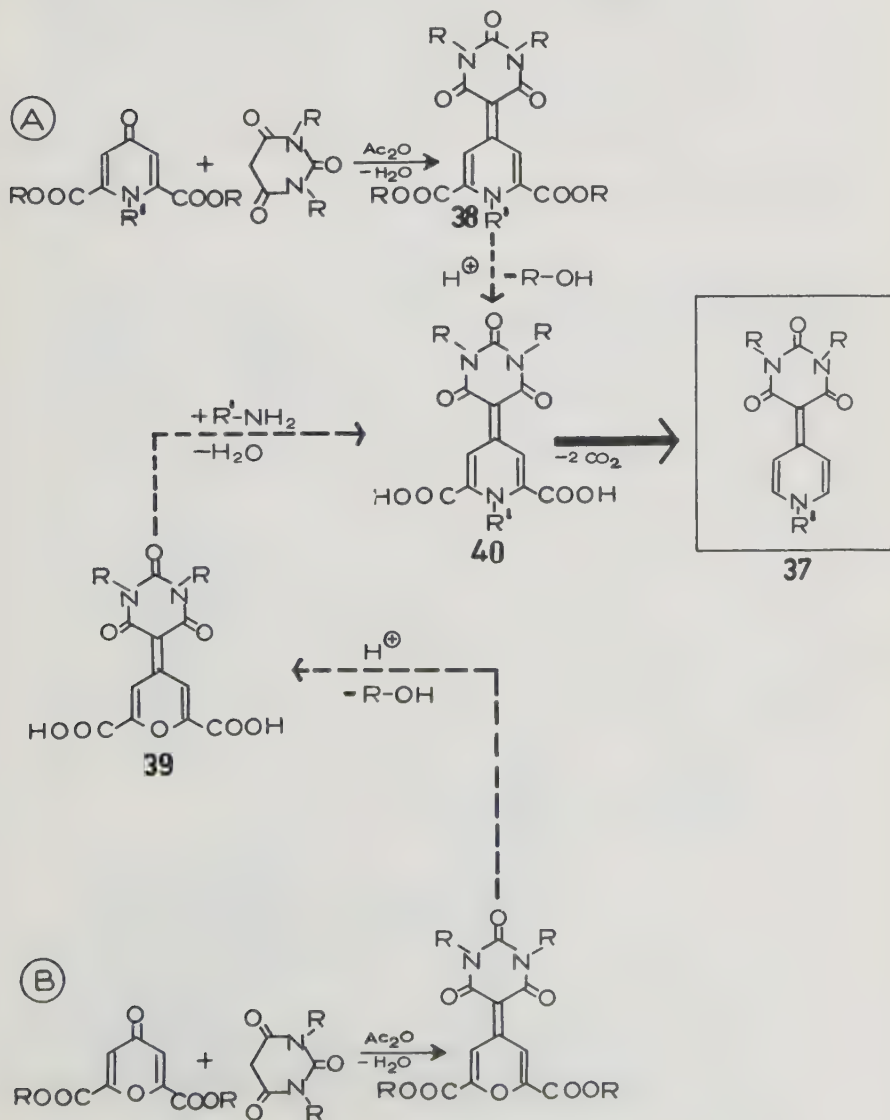
Substanzen, deren Farbigkeit vom Vorhandensein und von der Art eines Substituenten am Stickstoff des Pyridin- bzw. Pyridon-Ringes abhängig ist. (vgl. optische Untersuchungen S. 77) Während die von EIDEN beschriebenen Verbindungen nur durch Erhitzen der Komponenten in Alkohol entstehen, wird beim Fehlen eines Substituenten in 2- und 6-Stellung eine größere Reaktionsfähigkeit beobachtet: schon beim Stehenlassen äquimolarer Mengen Amin, Pyranlyden-Verbindung und Essigsäure bilden sich in guter Ausbeute die Verbindungen **37** ($R' = H$; $R'' = CH_3$; $R''' = C_6H_5$).

Eine am Pyridon-Ring unsubstituierte Pyridinyliden-Verbindung dieses Typs wurde erstmals von EIDEN u. PETER^[22] aus N-Phenyl-Pyridon bzw. N-Phenyl-Chelidamsäure durch Erhitzen mit CH-aciden Verbindungen in Acetanhydrid-Eisessig dargestellt. Dagegen sind solche Merocyanine ohne einen Substituenten ($R = H$) oder einer Methylgruppe ($R = CH_3$) am Stickstoff meines Wissens in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

7.2. Da die Darstellung solcher Verbindungen aus der unsubstituierten Pyranlyden-Verbindung insgesamt in schlechten Ausbeuten verläuft - durch die Schwierigkeiten bei der Decarboxylierung der Chelidonsäure-Pyranlydenverbindungen - versuchte ich, sie auf einem einfacheren Weg zu erhalten: nämlich durch die Decarboxylierung von Chelidamsäure-Pyridinyliden-Verbindungen. Aus der Literatur ist bekannt, daß Pyridin-Carbonsäuren besonders leicht decarboxylieren können, sodaß mir diese Methode erfolgversprechend zu sein schien.

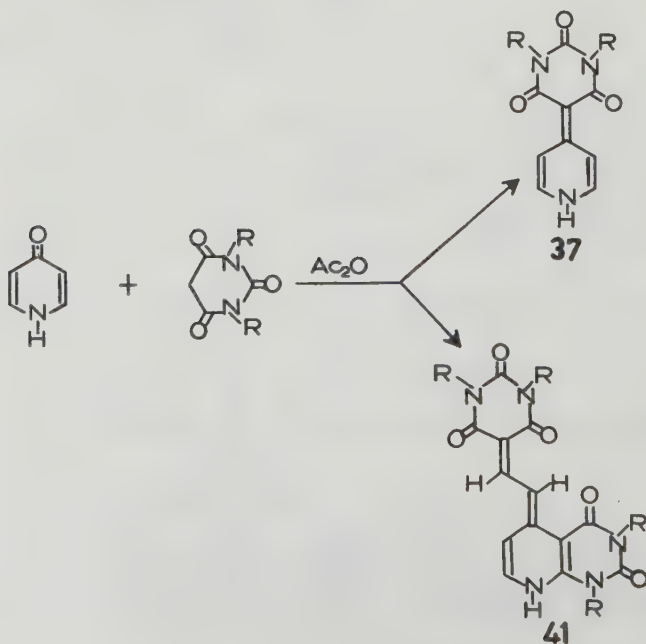
Aldolkondensations-Produkte der Chelidamsäure konnte ich auf zwei verschiedenen Wegen darstellen. Durch Verseifen des schon von EIDEN u. PETER^[22] beschriebenen Esters **38** und durch Umsetzung der Chelidonsäure-Derivate **39** mit Ammoniak.

Zur Darstellung N-substituierter Chelidamsäure-Pyridinylden-Verbindungen ist es günstiger, zunächst die Chelidonsäure-Derivate **39** aus den entsprechenden Chelidonsäure-Estern zu gewinnen, aus denen durch Erwärmen mit beliebigen primären Aminen in Essigsäure die Chelidamsäure-Derivate entstehen (**40**).



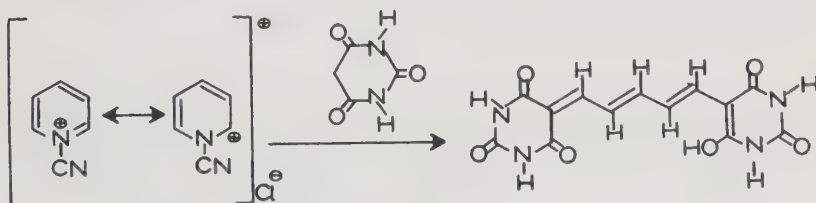
8. Umsetzungen von 4-Pyridon mit CH-aciden Verbindungen.

Nachdem ich aus verschiedenen Pyransyriden-Verbindungen durch Umsetzungen mit Aminen die entsprechenden Pyridinyriden-Verbindungen dargestellt hatte, stellte ich mir die Frage, ob solche Verbindungen nicht auch aus unsubstituiertem 4-Pyridon selbst erhalten werden könnten. Beim N-Phenyl-4-pyridon war eine Kondensation in 4-Stellung durch eine Verstärkung des Keton-Charakters dieses 4-Pyridons erklärlich. Dagegen war beim unsubstituierten 4-Pyridon nicht sicher, ob eine Kondensation am C-Atom 4 stattfinden würde. Als Stickstoff-Analoges des unsubstituierten 4-Pyrone konnte das 4-Pyridon auch unter Ringöffnung zu vergleichbaren Polymethinen reagieren wie das 4-Pyron. So waren bei der Umsetzung von 4-Pyridon mit Barbitursäuren in Acetanhydrid-Eisessig die Polymethine **37** und **41** als Reaktionsprodukte zu diskutieren:

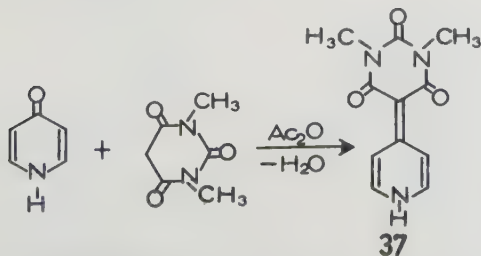


Daß Pyridin-Derivate mit CH-aciden Verbindungen zu farbigen Oxonolen und Merocyaninen aufspalten können, ist schon lange bekannt.^[36] Auch mit Barbitursäuren sind solche Reaktionen beschrieben worden: aus Pyridinium-Salzen mit einem stark elektronenziehenden Substituenten am Stickstoff entstehen Aldol-Kondensationsprodukte des Glutacon-Aldehyds.^[34]

ASMUS 1953



8.1. Beim Erhitzen von 4-Pyridon mit Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid entstand in guter Ausbeute eine hellgelbe Verbindung, die ich durch einen Mischschmelzpunkt und Vergleich der Spektren eindeutig als das Merocyanin **37** identifizieren konnte. Die Reaktion war ohne die Bildung intensiver gefärbter Nebenprodukte verlaufen, sodaß ich das Entstehen von Merocyaninen des Typs **41** ausschließen konnte.

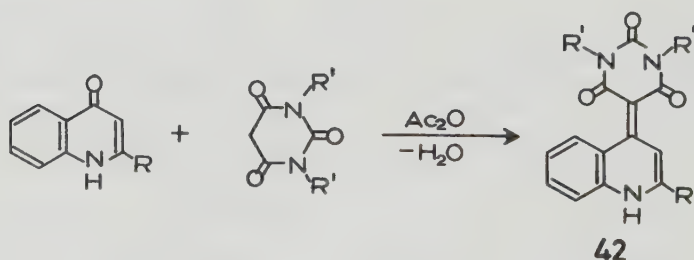


[36] W. König, J. prakt. Chem. **69**, 105 (1904)

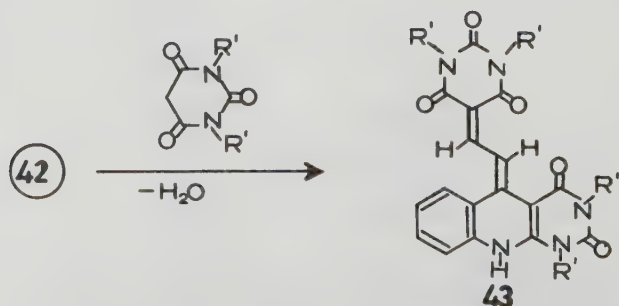
Th. Zincke, Liebigs Ann. Chem. **330**, 361 (1904)

9. Umsetzungen von 4-Chinolonen mit CH-aciden Verbindungen.

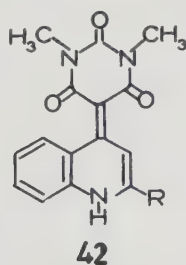
Über Reaktionen von 4-Chinolonen mit CH-aciden Verbindungen in Acetanhydrid-Eisessig ist meines Wissens in der Literatur noch nicht berichtet worden. Ich nahm an, daß solche Verbindungen als Stickstoff-Analoga der Chromone ebenso wie die Chromone reagieren müßten. Aus 2-substituierten 4-Chinolonen ($R = CH_3$ bzw. $R = COOC_2H_5$) waren die Merocyanine **42** ($R = CH_3$ bzw. $R = COOC_2H_5$) zu erwarten.



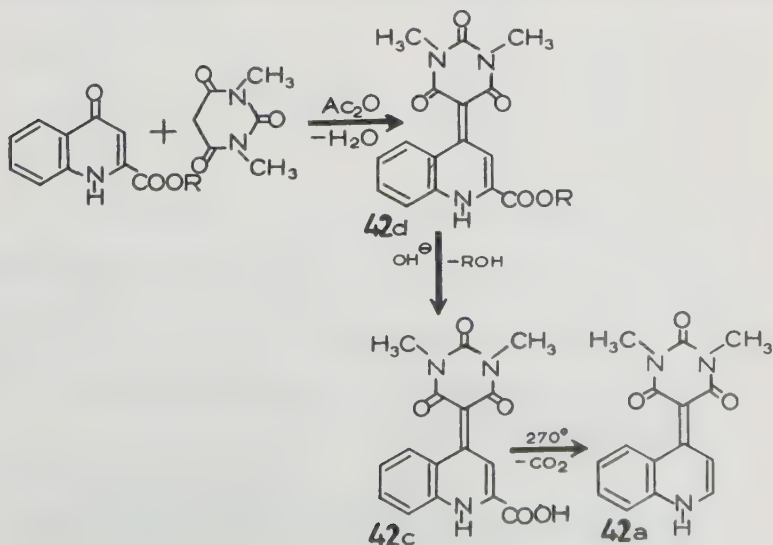
Beim Fehlen eines Substituenten am C-Atom 2 konnten entweder Merocyanine des gleichen Typs ($R = H$) entstehen oder unter Aufspaltung der Chinolinylliden-Verbindung ein tiefer farbiges Merocyanin vom Typ **43**.



9.1. Aus allen 4-Chinolonen erhielt ich Merocyanine, die durch Aldolkondensation in 4-Stellung entstanden sein mußten (**42**),
($R = H$; $R = CH_3$; $R = COOC_2H_5$)



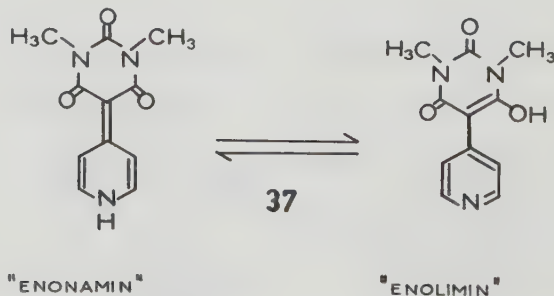
Um bei der Reaktion des in 2-Stellung unsubstituierten 4-Chinolons die Entstehung von Aufspaltungsprodukten am C-Atom 2 (vgl. Chromon-Umsetzungen S. 37.) sicher ausschließen zu können, stellte ich die 2-unsubstituierte Chinolinyliden-Verbindung auf einem anderen Wege her: Durch Verseifen der 2-Carbäthoxy-Chinolinyliden-Verbindung **42d** zur Säure **42c** und Decarboxylierung zu **42a**



10. Optische Untersuchungen an Merocyaninen aus 4-Pyridonen und 4-Chinolonen.

Aus 4-Pyridonen und 4-Chinolonen waren, unabhängig vom Vorhandensein eines Substituenten in 2- bzw. 6-Stellung, in allen untersuchten Fällen stabile Pyridinylden- und Chinolinylden-Verbindungen entstanden. Aufspaltungsreaktionen wie bei den Pyranilyden- bzw. Chromanyliden-Verbindungen ohne einen Substituenten in 2- bzw. 6-Stellung wurden nicht gefunden.

Es lag nahe, als Grund für die größere Stabilität dieser Merocyanine eine Aromatisierungstendenz zu Pyridin- bzw. Chinolin-Systemen anzunehmen. Durch einen Übergang von der "Enonamin-Struktur" in die "Enolimin-Struktur"^[37] könnte eine Stabilisierung des Ringsystems erfolgen:

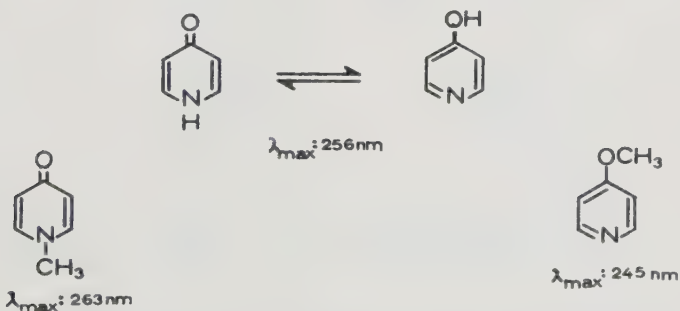


Durch vergleichende UV-, IR- und NMR-Spektroskopie versuchte ich nachzuweisen, welche der beiden tautomeren Formen in den 2- bzw. 2- und 6-unsubstituierten Verbindungen vorliegt und wie ein Substituent am C-Atom 2 bzw. 6 oder am Stickstoff die Struktur der Merocyanine verändert.

[37] C.A. Grob, H.J. Wilkens, *Helv. chim. Acta* 50, 725 (1967)
verwenden diese Bezeichnung für die tautomeren Formen
vinyliger Säureamide.

10.1. UV-Spektren der Pyridinyliden- und Chinolinyliden-Verbindungen.

Für Untersuchungen über das Gleichgewicht zwischen einer Mero-
cyanin- und einer aromatischen Struktur schien mir die UV-Spek-
troskopie deshalb besonders geeignet, weil auf diese Weise auch
die Struktur der 4-Pyridone und 4-Chinolone geklärt werden konn-
te. Durch einen Vergleich der UV-Spektren des unsubstituierten
4-Pyridons, des 1-Methyl-4-Pyridons und des 4-Methoxy-Pyridins
fanden GAWROSCH u. SPECKER heraus, daß 4-Pyridon in der Ketoform
vorliegen muß. Während sich die Hauptmaxima des 4-Pyridons und
seiner N-Methyl-Verbindung kaum unterscheiden, wird nach der
Methylierung am Sauerstoff eine hypsochrome Verschiebung des
Hauptmaximums beobachtet:



Die Ketonstruktur der 4-Pyridone wird durch einen Substituen-
ten am Stickstoff verstärkt, während eine Methylierung oder
eine Protonierung am Sauerstoff einen Übergang zum kürzerwel-
lig absorbierenden aromatischen System zur Folge hat.

Ich nahm an, daß sich die Struktur der vinylen-homologen Mero-
cyanine in ähnlicher Weise in Abhängigkeit vom Substituenten am

[38] Chem. Ber. 75, 1339 (1942)

A.R. Katritzky, J.M. Lagowski in:

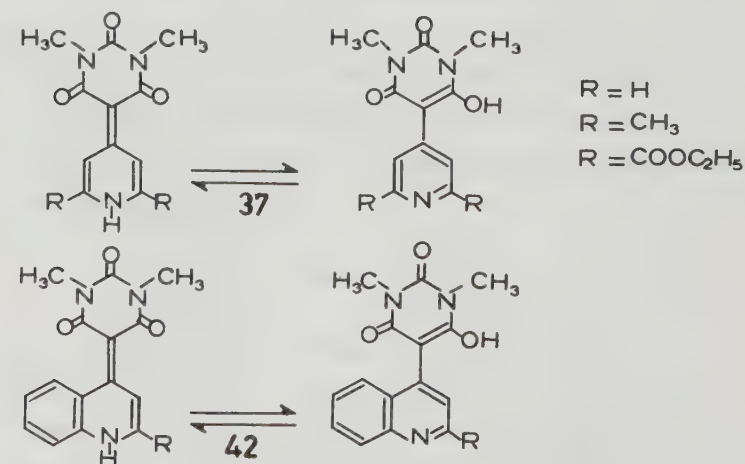
A.R. Katritzky, "Advances in Heterocyclic Chemistry"

Vol. I, New York - London 1963

Stickstoff ändern müßte.

Bei den 4-Chinolonen wird in gleicher Weise ein Überwiegen der Ketonstruktur im UV-Spektrum sichtbar und auch hier ist eine Zunahme bzw. Abnahme des Ketoncharakters vom Substituenten in der 2-Stellung abhängig.

Meine optischen Untersuchungen an Pyridinyliden- und Chino-
linyliden-Verbindungen hatten das Ziel, den Einfluß von Substi-
tuenten auf die Merocyanin-Struktur dieser Verbindungen fest-
zustellen.



Wie der Kurvenverlauf (Abb.31) der Pyridinyliden-Verbindun-
gen zeigt, wird die Lage des Hauptmaximums dieser Verbindungen
durch einen Substituenten am Stickstoff beeinflusst. Eine Methyl-
gruppe bewirkt eine geringe, ein Phenylrest eine größere batho-
chrome Verschiebung des Hauptmaximums. Ebenso wie bei den 4-Pyri-
donen selbst wird durch die Substituenten am Stickstoff die
Keton- bzw. Merocyanin-Struktur begünstigt, während beim Fehlen
eines Substituenten am Stickstoff ein Gleichgewicht zwischen

der aromatischen und der Polymethinstruktur denkbar ist.

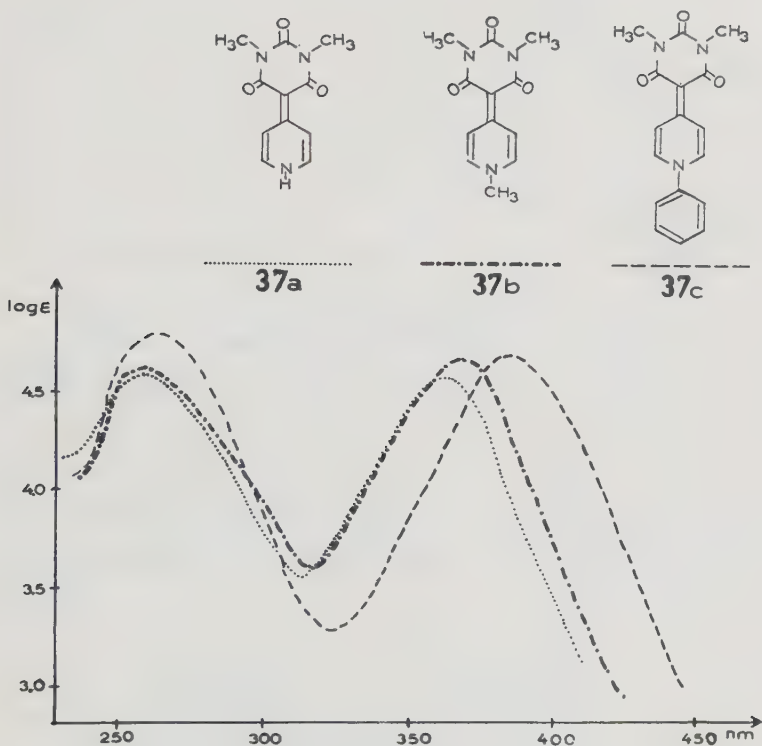


Abb. 31 UV-Spektren der Pyridinyliden-Verbindungen **37a** (.....), **37b** (-.-.-) und **37c** (---), gemessen in Eisessig.

In schwefelsaurer Lösung wird bei allen Pyridinyliden-Verbindungen eine hypsochrome Verschiebung des Hauptmaximums festgestellt (Abb.32). Der Substituenten-Einfluss wirkt sich unter diesen Bedingungen kaum auf die Lage des Maximums aus - nur die Vorbande zeigt einen Unterschied. Offenbar wird durch eine Protonierung eine aromatische Struktur ausgebildet.

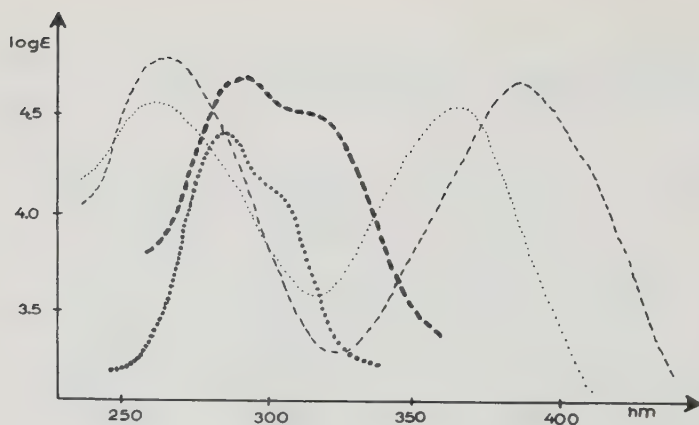
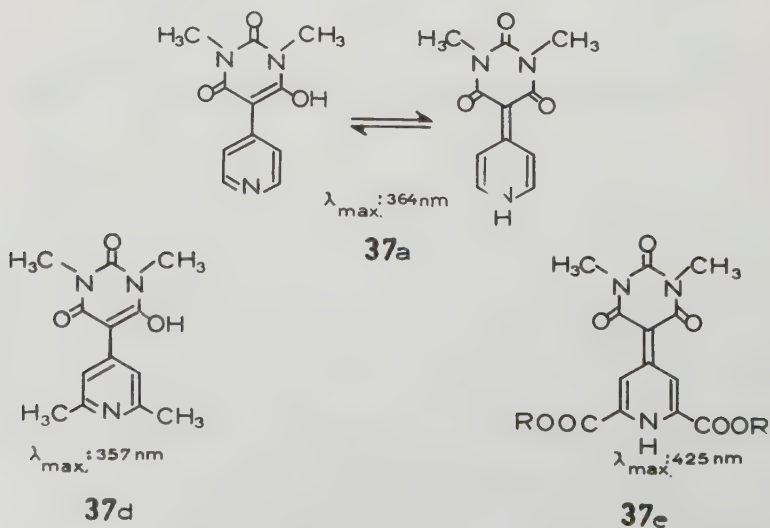


Abb. 32 UV-Spektren der Pyridinylyden-Verbindungen **37a** in Eisessig (-----) und in Schwefelsäure (.....) und **37b** in Eisessig (----) und in Schwefelsäure (-.-.-).

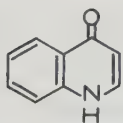
Erwartungsgemäß ändern sich die optischen Eigenschaften der Pyridinylyden-Verbindungen auch durch einen Substituenten in 2- und 6-Stellung.



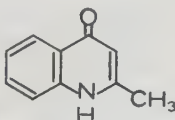
Ähnlich wie ein Phenyl-Substituent am Stickstoff verhindern Carbäthoxylgruppen in 2- und 6-Stellung den Übergang des freien Elektronenpaares vom Stickstoff in ein 6π -Elektronen-System. Dieser Übergang wird durch die beiden Methylgruppen am C-Atom 2 und 6 nicht gestört—die geringe hypsochrome Verschiebung des Hauptmaximums im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung entsteht vielleicht durch eine Beteiligung der beiden Methylgruppen an einem aromatischen System (durch Hyperkonjugation).

Auch bei den Chinolinyliden-Verbindungen ist der Einfluß von Substituenten am C-Atom 2 auf die Lage der Hauptmaxima zu erkennen, der in ähnlicher Weise wirksam ist wie bei den 4-Chinolonen selbst.

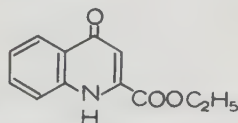
Während 4-Chinolon bei 331 nm ein Maximum besitzt, bewirkt ein Methyl-Substituent in 2-Stellung eine hypsochrome Verschiebung ($\lambda_{\text{max.}}$ 316 nm) und eine Carbäthoxylgruppe eine bathochrome Verschiebung ($\lambda_{\text{max.}}$ 345 nm).



$\lambda_{\text{max.}}$ 331nm



$\lambda_{\text{max.}}$ 316 nm



$\lambda_{\text{max.}}$ 345nm

In gleicher Weise ist das Hauptmaximum der 2-Methyl-Chinolinyliden-Verbindung **42b** ($\lambda_{\text{max.}}$ 413 nm) im Vergleich zur 2-unsubstituierten Verbindung **42a** ($\lambda_{\text{max.}}$ 430 nm) hypsochrom verschoben und in der 2-Carbäthoxy-Chinolinyliden-Verbindung **42d** ($\lambda_{\text{max.}}$ 479 nm) bathochrom verschoben. (Abb.33)

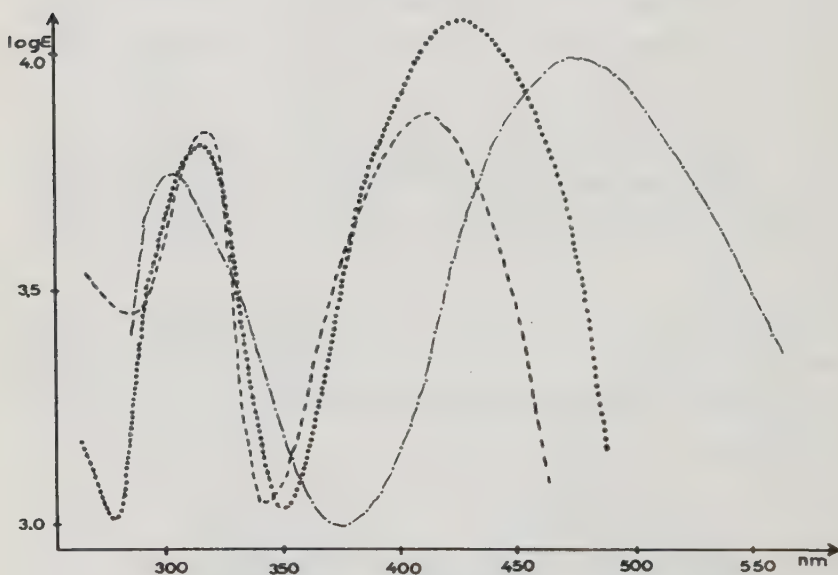
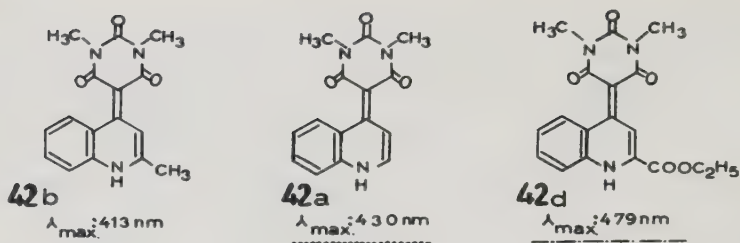


Abb.33 UV-Spektren der Chinolinylyliden-Verbindungen

42a(.....), **42d**(-.-.-) und **42b**(----) in Eisessig.

In schwefelsaurer Lösung beobachtet man eine starke hypsochrome Verschiebung des Hauptmaximums aller Chinolinylyliden-Verbindungen.(Abb.34) Auch hier kann angenommen werden,daß sich durch eine Protonierung aromatische Strukturen ausbilden, sodaß der Substituenten-Einfluß weitgehend aufgehoben wird, wie die Ähnlichkeit im Kurvenverlauf der Verbindungen zeigt.

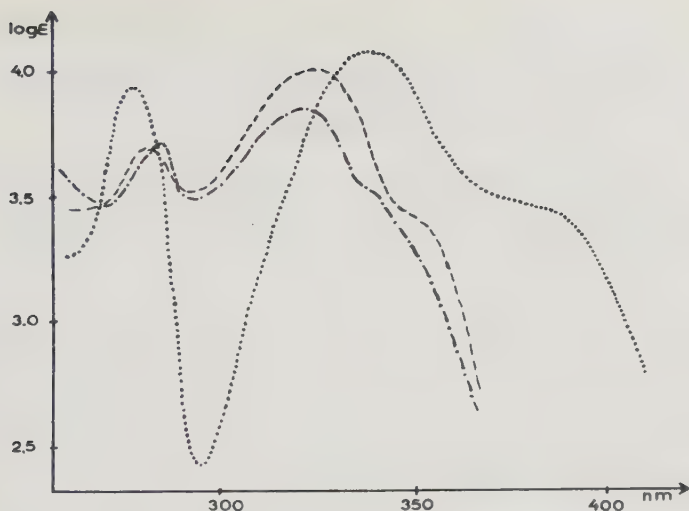
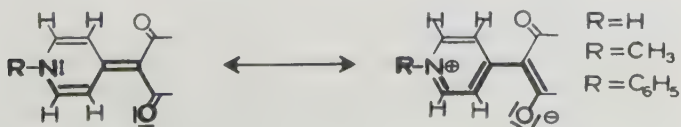


Abb.34 UV-Spektren der Chinolinylyden-Verbindungen **42a** (----), **42b** (—) und **42d** (····) in Schwefelsäure.

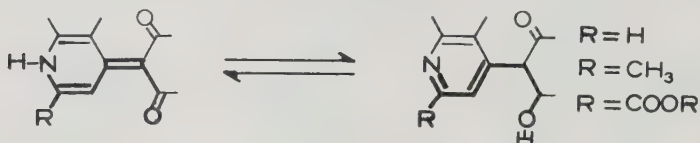
10.2 IR-Spektren der Pyridin- und Chinolin-yliden-Verbindungen.

Für Untersuchungen über die Struktur Pyridin- und Chinolin-yliden-Verbindungen erwies sich auch die IR-Spektroskopie als besonders geeignet. Durch einen Vergleich der IR-Spektren versuchte ich zwei Fragen zu klären:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Lage der Barbitursäure-Lactam-Bande und einem Substituenten am Stickstoff?



2. Wie wirkt sich ein Substituent in 2-bzw. 6-Stellung auf die Lage und Intensität der NH-Valenz-Schwingungsbanden und der Barbitursäure-Lactam-Banden aus?



Zu 1.) Abhängigkeit der Lage der Barbitursäure-Lactam-Bande von der Art des Substituenten am Stickstoff.

Wie ein Vergleich der Spektren zeigt, unterscheiden sich die N-unsubstituierte und die N-Methyl-Pyridinyliden-Verbindung in der Lage der Lactam-Bande um 18 cm^{-1} .

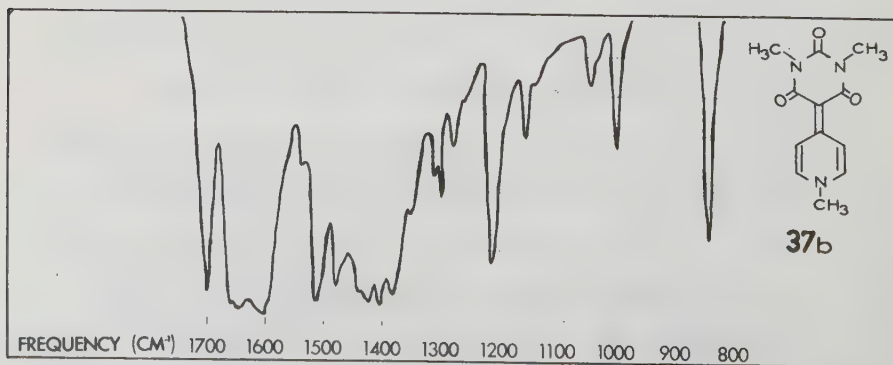
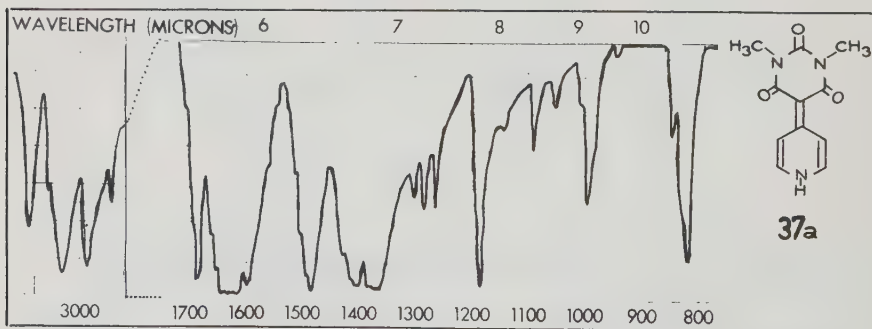
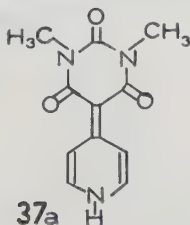


Abb. 35 IR-Spektren von **37a** und **37b** (in KBr)

Der Unterschied in der Lage der Lactam-Carbonylbande zeigt den Einfluß des Substituenten auf die Struktur der Merocyanine.

Zu 2.) Abhängigkeit der Lage der NH-Valenzschwingungen und der Barbitursäure-Lactam-Bande vom Substituenten in 2-bzw. 6-Stellung.

Wie schon durch den Vergleich der UV-Spektren wird auch hier deutlich, daß ein Substituent am Kohlenstoff-Atom 2 bzw. 6 das Gleichgewicht zwischen der Merocyanin- und der aromatischen Struktur merklich beeinflusst. Ebenso wie eine bathochrome Verschiebung des Hauptmaximums im UV-Spektrum als Hinweis auf das Vorliegen einer Polymethin-Struktur betrachtet werden kann, ist das Auftreten von NH-Valenzschwingungen und eine Verschiebung der Barbitursäure-Lactam-Bande zu größeren Wellenzahlen für eine solche Struktur charakteristisch. Bei den Pyridinyliden-Verbindungen wird dieser Übergang zum Merocyanin-System durch einen Vergleich der Spektren der 2,6-unsubstituierten und der 2,6-Dicarbäthoxy-Verbindung **37c** deutlich: die beiden Carbäthoxyl-Gruppen bewirken eine Verschiebung der Barbitursäure-Lactam-Bande zu höheren Wellenzahlen um 23 cm^{-1} und eine Intensivierung der NH-Valenzschwingungen.



37a

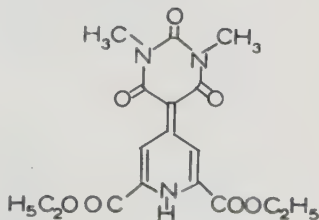
Lactam-Carbonyl-
gruppe:

1682 cm^{-1}

NH-Valenz-

Schwingungen:

3220 cm^{-1}
 3075 cm^{-1}
 2960 cm^{-1}



37c

1705 cm^{-1}

3350 cm^{-1}
 3130 cm^{-1}
 2985 cm^{-1}

Bei den Chinolinyliiden-Verbindungen werden die gleichen Zusammenhänge gefunden: ein Vergleich der am Chinolin-Ring unsubstituierten Verbindung **42a** mit der 2-Methyl- bzw. 2-Carboäthoxy-Verbindung bestätigt die schon beim Vergleichen der UV-Spektren deutlich gewordenen Unterschiede in der Aromatisierungstendenz der drei Merocyanine:

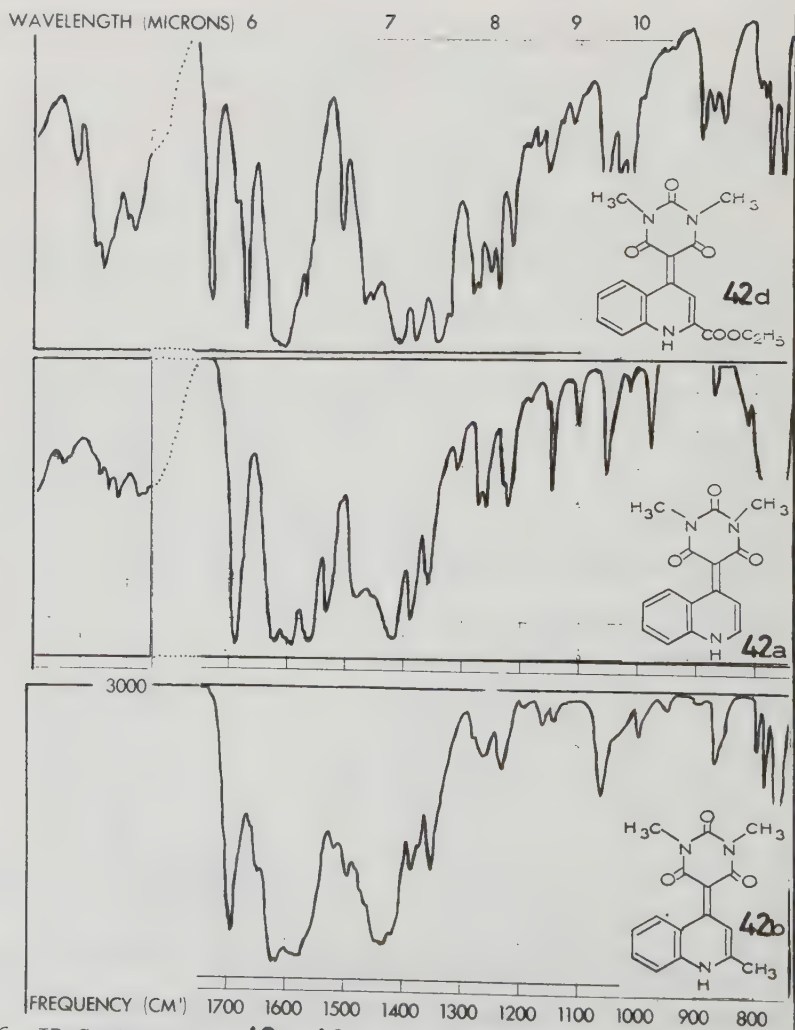
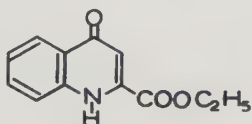


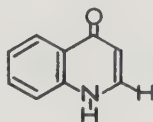
Abb. 36 IR-Spektren von **42d**, **42a** und **42b** (in KBr)

Die NH-Valenzschwingungen als Beweis für ein Überwiegen der Merocyanin-Struktur sind bei der 2-Carbäthoxy-Verbindung sehr ausgeprägt, bei der 2-unsubstituierten Verbindung nur noch schwach und bei der 2-Methyl-Verbindung überhaupt nicht vorhanden. In der gleichen Reihenfolge verschiebt sich die Lage der Barbitursäure-Lactam-Bande zu höheren Wellenzahlen.

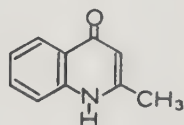
Auch bei den 4-Chinolonen selbst läßt sich im IR-Spektrum dieser Einfluß der Substituenten erkennen:



Carbonyl-
Schwingung: 1620 cm^{-1}



1640 cm^{-1}



1642 cm^{-1}

NH-Valenz-
Schwingungen: 3200 cm^{-1}
3080 cm^{-1}

3230 cm^{-1}
3060 cm^{-1}

(3240 cm^{-1})
(3060 cm^{-1})

Die vergleichende UV- und IR-Spektroskopie ermöglicht also eine Aussage über die wahrscheinliche Struktur der Pyridinyli- den- bzw. Chinolinyli- den-Verbindungen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt man auch durch einen Vergleich der NMR-Spektren dieser Merocyanine.

10.3 NMR-Spektren der Pyridinylliden-Verbindungen.

Während die Vinyl-Protonen bei den Pyranlyliden-Verbindungen in ausgeprägten AX-Systemen angeordnet sind (s.S. 34 und 67), findet man bei den Pyridinylliden-Verbindungen in Abhängigkeit vom Substituenten am Stickstoff einen Übergang vom AB-System zum A₂-System..

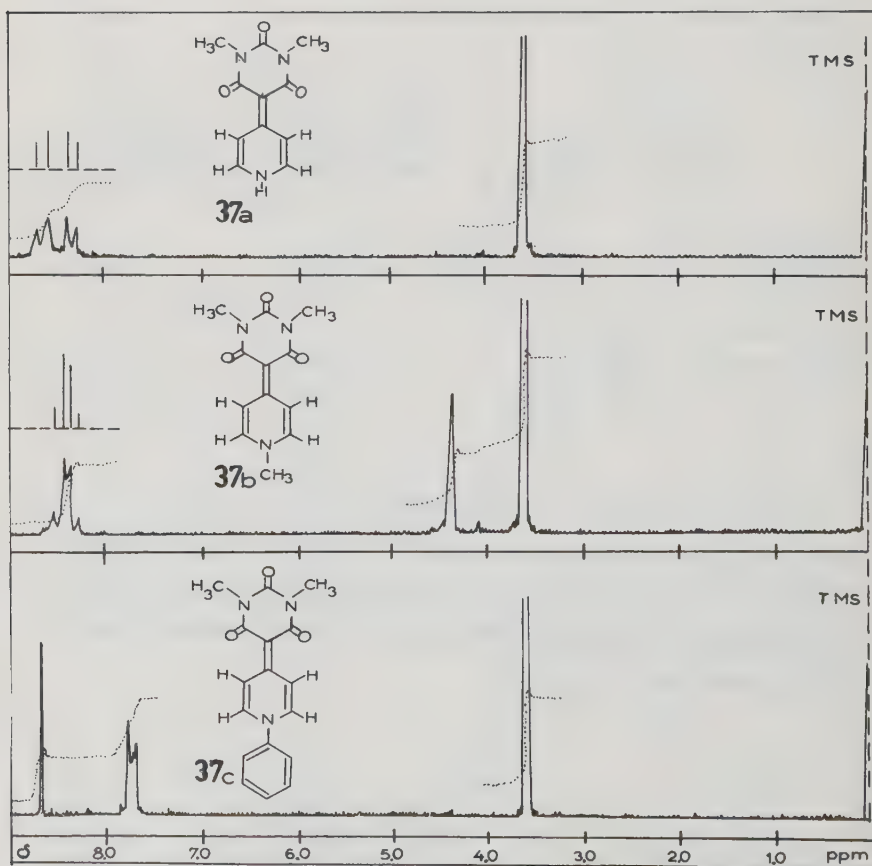


Abb. 37 NMR-Spektren der Pyridinylliden-Verbindungen **37a** , **37b** und **37c** .(in CF₃COOH gemessen)

Die beiden Dubletts der unsubstituierten Verbindung **37a** und der N-Methyl-Verbindung besitzen eine Kopplungskonstante von $J = 6\text{Hz}$. Die Lage der Dubletts bei $\delta = 8,7\text{ ppm}$ und $\delta = 8,3\text{ ppm}$ in der unsubstituierten Verbindung **37a** ändert sich durch den Einfluß der N-Methylgruppe in der Weise, daß sich das Dublett bei $\delta = 8,7\text{ ppm}$ auf $8,4\text{ ppm}$ verschiebt. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf die Zuordnung der Dubletts: die beiden Protonen am C-Atom 2 und 6 müssen im tieferen Feld liegen und werden durch den Donator-Effekt der Methylgruppe beeinflusst. Die chemische Verschiebung bei den Protonen am C-Atom 3 und 5 ist in beiden Verbindungen gleich - ein Dublett bei jeweils $\delta = 8,3\text{ ppm}$.

Bei der N-Phenyl-Verbindung **37c** wird durch den elektronenanziehenden Effekt des Substituenten am Stickstoff die Struktur des Merocyanins so verändert, daß keine Spin-Spin-Kopplungen mehr stattfinden und alle vier Protonen in einem scharfen Singulett angezeigt werden. Offenbar führt der elektronenanziehende Effekt am Stickstoff und am C-Atom 4 dazu, daß die Elektronendichte ziemlich ausgeglichen ist.

NMR-Spektren der Chinolinylliden-Verbindungen.

Durch Vergleich der NMR-Spektren der Chinolinylliden-Verbindungen wird die Hypothese bestätigt, daß die Aromatisierungstendenz dieser Verbindung von der Art des Substituenten in 2-Stellung abhängig ist. Wie eine Gegenüberstellung der Spektren der drei Verbindungen zeigt, ist die Lage und die Aufspaltung der Signale für die Protonen am Chinolin-System sehr unterschiedlich und kann in der Weise gedeutet werden, daß sich

der Schwerpunkt des Multipletts mit einer zunehmenden Aromatisierung zum höheren Feld verschiebt.

Die 2-Methyl-Verbindung ist demnach am meisten aromatisiert-
was mit den Ergebnissen der UV- und IR-Spektroskopie überein-
stimmt. Das Multiplett der 2-Carbäthoxy-Verbindung ist am meis-
ten aufgespalten und liegt im tieferen Feld.

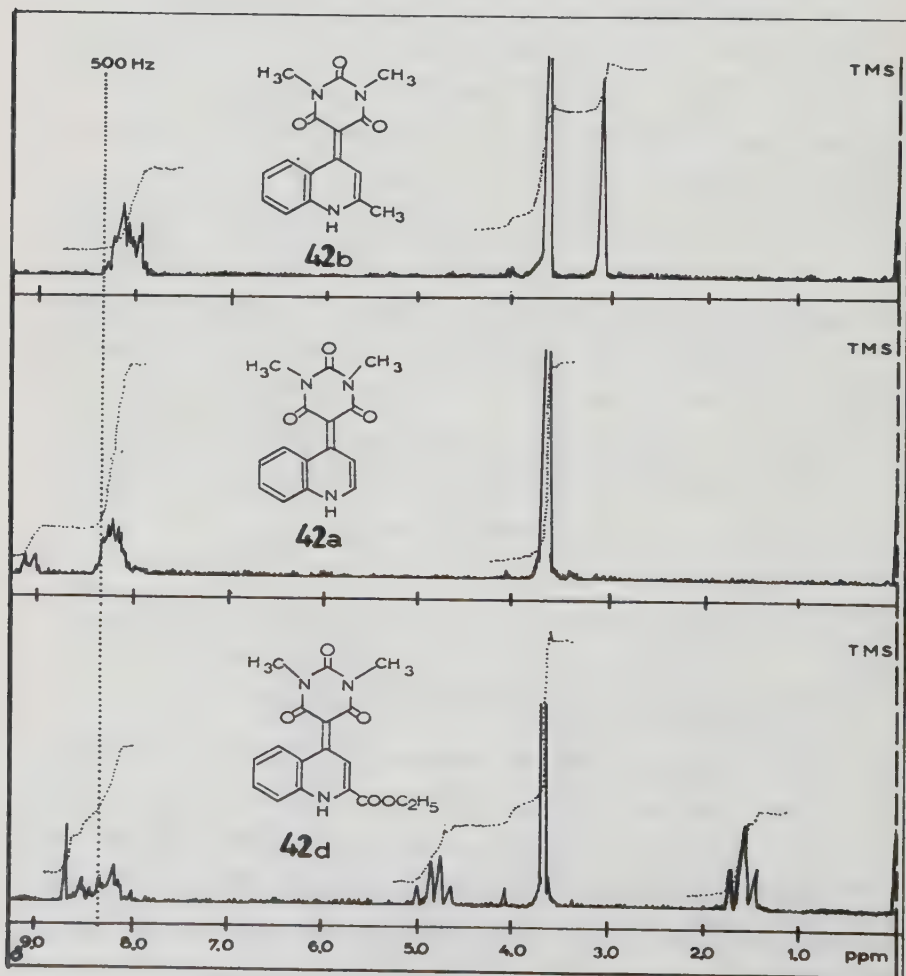


Abb. 38 NMR-Spektren von **42b**, **42a** und **42d** (in CF_3COOH)

Die Verschiebung des Multipletts zum tieferen Feld und die Aufspaltung des Multipletts als Hinweis auf eine Merocyanin-Struktur sind in Abb.39 noch einmal schematisch wiedergegeben:

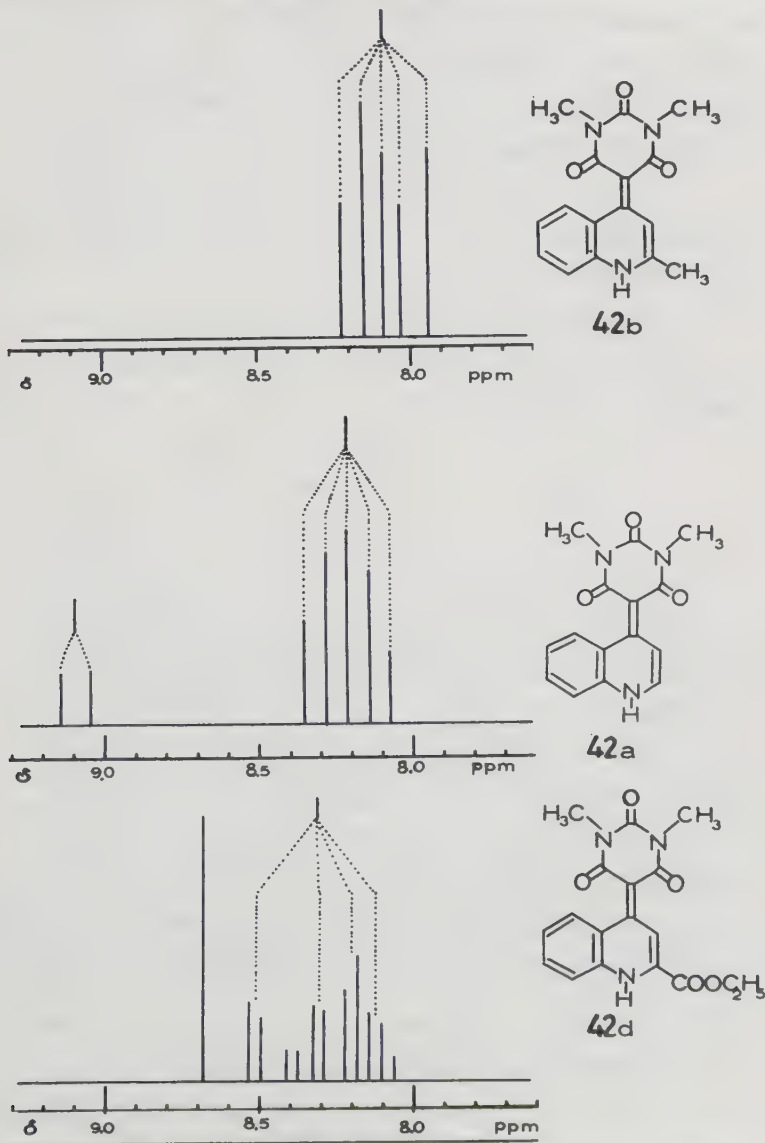


Abb.39 Ausschnitt aus den NMR-Spektren von **42b**, **42a** und **42d**
(in CF_3COOH gemessen) schematisiert.

In allen Spektren tritt ein Signal für die N-Methyl-Protonen der Dimethylbarbitursäure bei $\delta = 3,7$ ppm auf.

Bei der 2-unsubstituierten Verbindung **42a** wird für das Proton am Kohlenstoff-Atom 2 des Chinolin-Systems ein Dublett bei $\delta = 9,1$ ppm gefunden. Das Proton am C-Atom 3 liegt nur bei der 2-Carbäthoxy-Verbindung **42d** außerhalb des Multipletts und gibt ein Singulett bei $\delta = 8,7$ ppm. Durch Kopplung mit Barbitursäure-Lactam-Carbonylgruppe und mit der Ester-Carbonylgruppe am C-Atom 2 ist es zum tieferen Feld verschoben.

Die Methylprotonen der 2-Methyl-Verbindung **42b** werden als Singulett bei $\delta = 3,1$ ppm angezeigt und die Äthylgruppe des Esters **42d** bei $\delta = 1,6$ und $4,8$ ppm.

Durch die optischen Untersuchungen ist also eine Aussage über die wahrscheinliche Struktur der Pyridinylden- und Chinolinylden-Verbindungen möglich. Die vergleichende Spektroskopie der 4-Pyridone bzw. 4-Chinolone und ihrer vinylen-homologen Merocyanine läßt den Schluß zu, daß ihre Struktur ähnlich sein muß. Die Reaktionsfähigkeit beider Systeme mit nucleophilen Verbindungen müßte deshalb auch vergleichbar sein - Ringaufspaltungsreaktionen wie bei den Sauerstoff-analogen Pyranilylden- und Chromanyliden-Verbindungen sind hier weniger zu erwarten. Die experimentellen Untersuchungen bestätigen diese Hypothese (s.S. 72 - 75).

104. Vergleich der optischen Eigenschaften von Oxonolen und Merocyaninen aus 4-Pyronen und 4-Pyridonen.

Bei den Umsetzungen von 4-Pyronen bzw. Chromonen und 4-Pyridonen bzw. 4-Chinolonen war eine größere Zahl von Polymethinen ähnlicher Struktur entstanden. Von EIDEN u. Mitarb. sind in den letzten Jahren Oxonole und Merocyanine von substituierten 4-Pyronen, Chromonen und 4-Pyridonen beschrieben worden. Es schien deshalb reizvoll, die optischen Eigenschaften dieser Polymethine miteinander zu vergleichen, um Zusammenhänge zwischen der Struktur und der Farbigkeit dieser Verbindungen aufzufinden.

Aus der großen Zahl der Verbindungen wurden die ausgewählt, die sich durch den Einfluß eines Methyl- bzw. Carbäthoxy-Substituenten systematisch erfassen und interpretieren ließen. Als Substituent in der 4-Stellung wurde in allen Fällen N,N'-Dimethylbarbitursäure gewählt.

Ein Vergleich der langwelligen Hauptmaxima der verschiedenen Systeme (alle in Eisessig gemessen) zeigt, daß sich durch die Substituenten die Maxima in charakteristischer Weise ändern: Die Oxonole sind fast ausnahmslos in ihrer Absorption langwelliger als die entsprechenden Merocyanine. Die Chromanyliden- bzw. Chinolinylliden-Verbindungen sind farbiger als die monocyclischen Oxonole und Merocyanine. Eine Carbäthoxyl-Gruppe bewirkt in allen Fällen eine bathochrome Verschiebung des Hauptmaximums, die bei den Merocyaninen größer ist als bei den Oxonolen. Eine Methylgruppe in 2- bzw. 6-Stellung bewirkt bei den Merocyaninen eine geringe hypsochrome, bei den Oxonolen eine bathochrome Verschiebung der Hauptmaxima.

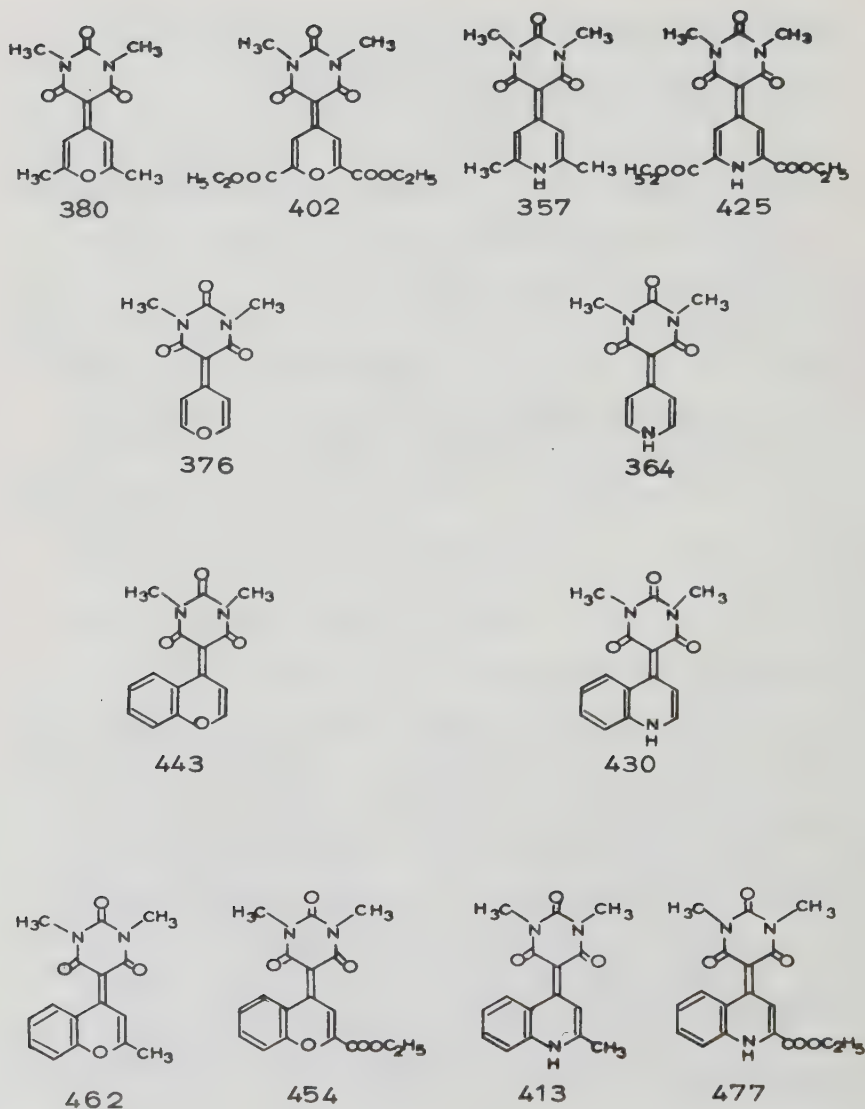


Abb.40 Vergleich der langwelligen Hauptmaxima (in nm) von Oxonolen und Merocyaninen (in Eisessig gemessen).

ZUSAMMENFASSUNG:

Es wird über Reaktionen von unsubstituiertem 4-Pyron bzw. Chromon mit CH-aciden Verbindungen berichtet. Die Struktur der bei der Reaktion mit N,N'-Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid/Eisessig entstehenden Trimethin-Oxonole konnte aufgeklärt und bewiesen werden. Auf unabhängigem Wege konnten am 4-Pyron-Ring unsubstituierte Pyranilyden-Verbindungen dargestellt werden, die wahrscheinlich als Zwischenstufen bei der Entstehung der cyclischen Trimethin-Oxonole auftreten. Aus dem bei der Reaktion von 4-Pyron mit Barbitursäuren entstehenden Oxonol-Gemisch konnten solche Verbindungen chromatographisch abgetrennt und isoliert werden.

Bei der Umsetzung von Chromon bzw. 3-Benzoyl-chromon mit Barbitursäuren unter KNOEVENAGEL-Bedingungen wird der Chromon-Ring aufgespalten. Die so gebildeten Verbindungen können in verschiedener Weise weiter reagieren.

Es konnte gezeigt werden, daß 2- bzw. 2,6-unsubstituierte 4-Pyridone und 4-Chinolone - als stickstoffanaloge 4-Pyrone - bei der Reaktion mit Barbitursäuren in Acetanhydrid/Eisessig keine Trimethine bilden, sondern in allen untersuchten Fällen zu stabilen Aldolkondensationsprodukten - Pyridinylden- bzw. Chinolinylden-Verbindungen reagieren.

Mit Hilfe von UV-, IR- und NMR-Spektren wird die Polymethin-Struktur der neuen Oxonole und Merocyanine diskutiert.

EXPERIMENTELLER TEIL:

INHALT

I. Allgemeine Angaben	98
II. Darstellung von Ausgangsverbindungen	99
III. Beschreibung der Versuche:	
zu 2.1.:Darstellung des Trimethin-Oxonols aus Chromon und N,N'-Dimethylbarbitursäure(5)	100
zu 3.1.:Darstellung von 5-(2-Carbäthoxy- chromanyliden)-barbitursäure(11 a)	101
Darstellung von 5-(2-Carbäthoxy- chromanyliden)-N,N'-dimethylbarbitursäure	101.
zu 3.2.:Darstellung von 5-(2-Carboxy-chroman- yliden)-barbitursäure (12 a)	102
Darstellung von 5-(2-Carboxy-chroman- yliden)-N,N'-Dimethylbarbitursäure (12 b)	102
Darstellung von 5-(2-Carboxy-chroman- yliden)-N,N'-Diphenylbarbitursäure (12 c)	103
zu 3.3.:Darstellung von 5-(Chromanyliden)-N,N ¹ Di- methylbarbitursäure (2)	103
zu 4.1.:Aufspaltung von Chromon mit N,N'-Dimethyl- barbitursäure (3)	104
Katalytische Hydrierung von (3) zum Keton(18)	105
zu 4.2.:Cyclisierung des Ketons (18) zum Chromon-Derivat (22)	105
zu 5.1.:Umsetzung von 3-Benzoyl-chromon mit N,N'-Dimethylbarbitursäure zu (26)	106
Katalytische Hydrierung von (26)	107
zu 5.2.:Umsetzung von 3-Benzoyl-chromon mit N,N'- Dimethylbarbitursäure in Ac ₂ O/HAc zu (30)	108

zu 6.1.:Umsetzung von 4-Pyron mit N,N'-Dimethyl-	
barbitursäure in Ac ₂ O/HAc zu (33)	109
zu 6.2.:Säulenchromatographische Isolierung von	
5-(Pyranyliden)-N,N'-Diphenylbarbitursäure	110
Darstellung von 5-(Pyranyliden)-N,N'-Dime-	
thylbarbitursäure (31)	111
zu 7.1.:Darstellung von 5-(Pyridinylden)-	
N,N'-Dimethylbarbitursäure (37 a)	112
Darstellung von 5-(N [#] Methyl-pyridinylden)-	
N,N'-Dimethylbarbitursäure (37 b)	113
zu 7.2.:Darstellung von 2,6-Dicarboxy-pyridin-	
ylidenverbindungen:	
5-(2,6-Dicarboxy-pyridinylden)-N,N'-Dime-	
thylbarbitursäure (40 a)	114
5-(2,6-Dicarboxy-N [#] methyl-pyridinylden)-	
N,N'-Dimethylbarbitursäure (40 b)	114
5-(2,6-Dicarboxy-N [#] benzyl-pyridinylden)-	
N,N'-Dimethylbarbitursäure (40 c)	115
zu 9. : Darstellung von Chinolinylden-Verbindungen:	116
5-(Chinolinylden)-N,N'-Dimethylbarbitursäure	
5-(2-Methyl-chinolinylden)-N,N'-Dimethyl-	
barbitursäure (42 b)	116
5-(2-Carboxy-chinolinylden)-N,N'-Dimethyl-	
barbitursäure (42 c)	117
5-(2-Carbäthoxy-chinolinylden)-N,N'-Di-	
methylbarbitursäure (42 d)	117

Allgemeine Angaben:

Schmelzpunkte wurden mit einem OPFER-SCHAUM-Gerät bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit einem ZEISS-Photometer M 4 Q II in den jeweils angegebenen Lösungsmitteln.

Die IR-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Spektralphotometer (Modell PE 421) aufgenommen. Bei der Abbildung der Spektren wurde in den meisten Fällen nur der in der Diskussion der Spektren erwähnte Teil des Gesamtspektrums berücksichtigt. Alle IR-Spektren wurden in KBr gemessen.

Die NMR-Spektren wurden in den jeweils angegebenen Lösungsmitteln aufgenommen, wobei Tetramethylsilan als innerer Standard verwendet wurde. Als Aufnahme-Gerät diente ein VARIAN A 60.

Massenspektren wurden mit einem KRUPP-CH 4 -Gerät bzw. einem VARIAN-M 66-Gerät ermittelt. Die Substanzen wurden in einer TO4-Ionenquelle verdampft; die Ionisationsspannung betrug 70 eV.

Molekulargewichte wurden mit einem Mechrolab-Vapor-Pressure-Osmometer in den angegebenen Lösungsmitteln bestimmt.

Die Ausbeute-Berechnungen beziehen sich auf einmal umkristallisierte und getrocknete Reaktionsprodukte.

Herrn Dr. Neudert und Herrn Dr. Schulz (in Fa. Schering AG)
danke ich herzlich für die Aufnahme von NMR- und Massenspektren.

Herrn Dr. K. Rehse, Pharmaz. Inst. der FU, danke ich für seine Mithilfe bei der Interpretation der NMR-Spektren.

Darstellung von Ausgangsverbindungen:

1.) Chromon wurde nach der von SCHÖNBERG u. SINA^[39] angegebenen Methode dargestellt.

2.) 2-Carbäthoxy-chromon:

Die Esterkondensation wurde nach der von HEYWANG u. KOSTANECKI^[28] angegebenen Vorschrift durchgeführt. Das dabei entstehende Na-Salz wurde mit Weinsäure in das Enol übergeführt und durch Kochen am Wasserabscheider in Toluol mit wenig Schwefelsäure zum 2-Carbäthoxy-chromon cyclisiert.

Schmp. 74° (aus Ligroin) Ausbeute: 85% d. Th.

3.) 3-Benzoyl-chromon wurde nach der von HAVERLAND beschriebenen Methode dargestellt.^[32]

4.) 4-Pyron erhielt ich nach der von WILLSTÄTTER u. PUMMERER^[8] angegebenen Vorschrift, die ich wie folgt verbesserte: Chelidonsäure wird nicht trocken mit Kupferpulver erhitzt, sondern in einer Suspension mit Diphenyläther. Hierbei geht ein Gemisch von 4-Pyron und Diphenyläther über, das durch fraktionierte Destillation (im Vac.) getrennt wird.

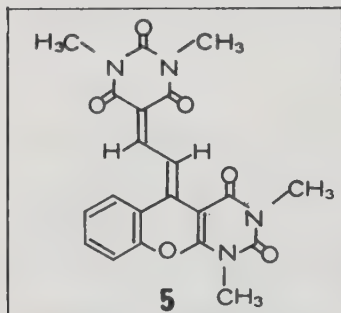
5.) Chelidonsäure-diäthylester wurde aus Aceton-dioxalester^[40] durch Kochen am Wasserabscheider in Toluol mit wenig Schwefelsäure dargestellt.

[39] A. Schönberg, A. Sina, J. Amer. chem. Soc. 72, 3396 (1950)

[40] Organic Synthesis, Coll. Vol. II, 126, J. Wiley & Sons, New York

Beschreibung der Versuche:

2.1. Trimethin-Oxonol aus Chromon und N,N'-Dimethylbarbitursäure(5).



$C_{21}H_{18}N_4O_6$ (422,41)

Dunkelrote Nadeln

Schmp.: 340° Subl. und Zers.

Ber.: 59,71% C 4,30% H 13,27% N

Gef.: 59,61% C 4,71% H 13,20% N

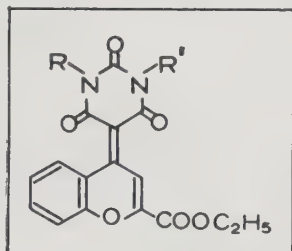
Molekulargewicht: 422 (Massensp.)

Darstellung:

0,01 Mol Chromon und 0,02 Mol Dimethylbarbitursäure werden 2 Std. in einem Gemisch von Acetanhydrid-Eisessig (2:1) rückfließend erhitzt. Aus der noch heißen Lösung wird der größte Teil des Lösungsmittels abdestilliert und nach dem Erkalten 30 ml Methanol zugegegeben. Nach dem Aufbewahren im Eisschrank werden die ausgefallenen roten Kristalle abgesaugt und aus Eisessig oder Dioxan umkristallisiert.

Ausbeute: 38% d.Th.

3.1. Darstellung von 2-Carbäthoxy-chromanylidene-barbitursäuren (11)



11

Allgemeine Vorschrift:

Jeweils 0,1 Mol 2-Carbäthoxy-chromon und Barbitursäure werden in 50 ml Acetanhydrid-Eisessig-Gemisch (2:1) ca. 2 Std. rückfließend erhitzt. Während des Erhitzens oder unmittelbar nach dem Erkalten fallen die Oxonole als dunkelrote Kristalle aus. Nach dem Absaugen wird aus Dioxan oder Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: ca. 85% d.Th.

11a. R, R' = H

$C_{16}H_{12}N_2O_6$ (328,29)

dunkelrote Nadeln

Schmp.: 268° (Zers.)

Ber.: 58,54% C 3,68% H 8,53% N

Gef.: 58,18% C 3,52% H 8,48% N

11b. R, R' = CH₃

$C_{18}H_{16}N_2O_6$ (356,32)

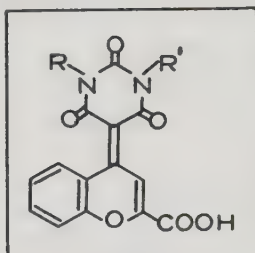
dunkelrote Nadeln

Schmp.: 262° (Zers.)

Ber.: 60,69% C 4,54% H 7,87% N

Gef.: 59,99% C 4,46% H 7,87% N

Verseifung der 2-Carbäthoxy-chromanyliden-barbitursäuren zu
2-Carboxy-chromanyliden-barbitursäuren (12)



12

Allgemeine Vorschrift:

Jeweils 0,1 Mol des Esters wird in Methanol gelöst und mit der äquimolaren Menge 10% iger methanolischer Kalilauge 1/2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Die orange-farbene Lösung wird in überschüssige 20% ige Schwefelsäure gegeben, die gemahlenes Eis enthält. Der dunkelrote Niederschlag wird nach längerem Stehen abgesaugt, mit viel kaltem Wasser gewaschen und aus Dioxan oder Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: quantitativ

12a: R, R' = H

dunkelrote Nadeln

Schmp.: 283° (Zers.)

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6$ (300,23)

Ber.: 56,03% C 2,67% H 9,33% N

Gef.: 56,22% C 2,61% H 8,95% N

12b: R, R' = CH₃

dunkelrote Nadeln

Schmp.: 275° (Zers.)

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$ (328,29)

Ber.: 58,54% C 3,68% H 8,53% N

Gef.: 58,45% C 3,70% H 8,24% N

Titration der Säure 12b ($R, R' = CH_3$):

40,1 mg Substanz werden in einem Überschuß von $n/10$ KOH gelöst. Rücktitration mit $n/10$ HCl.

theor. Verbr.: 0,12 mmol KOH

prakt. Verbr.: 0,34 mmol KOH

Durch Hydrolyse des Pyronringes werden 3 Äquivalente KOH verbraucht (vgl. S. 30)

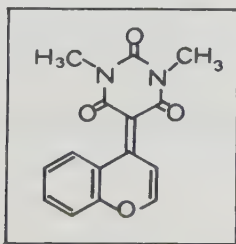
12c: $R, R' = C_6H_5$

dunkelrote Nadeln

Schmp.: 278° (Zers.)

$C_{26}H_{16}N_2O_6$ (452,43)	Ber.: 69,04% C	3,56% H	6,19% N
	Gef.: 68,76% C	3,24% H	6,22% N

3.3. Decarboxylierung der Säure 12b zur unsubstituierten Chromanyli-
den-Verbindung 2 :



2

Orangerote Nadeln

Schmp.: 253° (Zers.)

$C_{15}H_{12}N_2O_4$ (284,28)

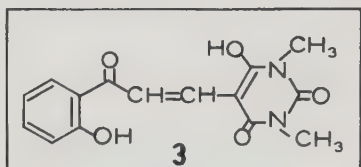
Ber.: 63,39% C 4,23% H 9,86% N

Gef.: 63,27% C 4,28% H 9,72% N

Molekulargewichtsbest.: 282 ($CHCl_3$)

Eine kleine Menge der Säure **12b** ($R, R' = CH_3$) wird in einem weiten Becherglas, das mit einer Glasplatte bedeckt ist, ca. 10 Std. auf $250^\circ - 260^\circ$ erwärmt. Hierzu eignet sich am besten ein elektrisch beheiztes Silicon-Bad. Als orangerotes Sublimat scheidet sich das Decarboxylierungsprodukt in sehr reiner Form am Gefäßrand ab. Ausbeute: ca. 20 % d. Th.

4.1. Aufspaltung von Chromon mit N,N'-Dimethylbarbitursäure zum Oxonol 3 .



Gelbe Nadeln (nach dem Trocknen)

Schmp.: 169°

$C_{15}H_{14}N_2O_5$ (302,29)

Ber.: 59,62% C 4,67% H 9,27% N

Gef.: 59,78% C 4,54% H 9,26% N

Molekulargewichtsbest.: 307 (CHCl₃)

0,1 Mol Chromon und 0,11 Mol N,N'-Dimethylbarbitursäure werden in 50 ml Pyridin gelöst und nach Zusatz von 0,1 Mol Triäthylamin ca.2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt.Die Lösung färbt sich nach wenigen Min. intensiv orangegelb.Aus der noch heißen Lösung werden am Rotationsverdampfer die flüchtigen Anteile abdestilliert.Der zähe,rotbraune Rückstand wird in wenig Äthanol gelöst und in ca.10% ige Salzsäure getropft,die zerstoßenes Eis enthält. Der gelbe Niederschlag wird abgetrennt und nach dem Waschen mit viel eiskaltem Wasser getrocknet.Aus Äthylacetat kristallisiert das Oxonol in hellgelben Nadeln,die an der Luft orangegelb werden.[Beim Trocknen über 120° wird die Substanz wieder gelb.]

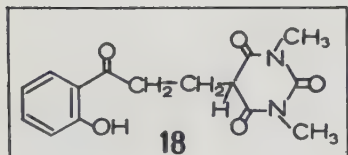
Ausbeute: 56% d.Th.

Die gleiche Verbindung entsteht,wenn an Stelle von Chromon 2-Hydroxy- ω -formyl-acetophenon oder 2-Hydroxy- ω - piperidino-methylen-acetophenon (β -Piperidino-2-hydroxy-acrylophenon) in die Reaktion eingesetzt wird.Ein Mischschmelzpunkt der auf verschiedenen Wegen dargestellten Verbindungen zeigt keine Depression.

Katalytische Hydrierung des Oxonols 3 zum Keton 18.

Farblose Nadeln

Schmp.: 137-139°



$C_{15}H_{16}N_2O_5$ (304,25)

Ber.: 59,22% C 5,29% H 9,21% N

Gef.: 59,14% C 5,26% H 9,25% N

Molekulargewichtsbest.: 301 ($CHCl_3$)

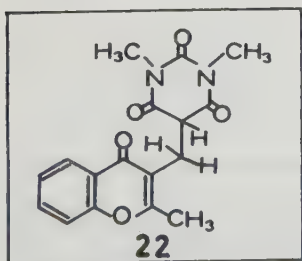
1/100 Mol des Oxonols wird in 30 ml Dioxan gelöst und nach Zusatz von 350 mg Pd auf Aktivkohle als Katalysator auf ca. 70° erwärmt. Unter heftigem Schütteln wird dann bis zum Verbrauch von 1 Äquivalent Wasserstoff hydriert, wobei sich die Lösung schnell entfärbt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung eingeeengt und im Kühlschrank aufbewahrt. Die farblosen Nadeln des Hydrierungsprodukts werden nach mehreren Std. abgetrennt.

Ausbeute 70% d.Th.

4.2. Cyclisierung des Ketons 18 zum Chromon-Derivat 22.

Farblose Nadeln

Schmp.: 103 - 105° (Zers.)



$C_{17}H_{16}N_2O_5$ (328,33)

Ber. auf $C_{17}H_{15}N_2O_5 \cdot 1/2 H_2O$

Ber.: 60,55% C 4,78% H 8,13% N

Gef.: 60,04% C 5,18% H 8,45% N

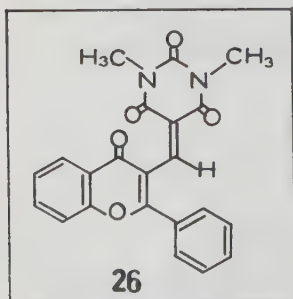
Molekulargewichtsbest.: 329 (Aceton)

Darstellung von **22**:

1/100 Mol des Ketons **18** wird mit 3/100 Mol Natrium-äthylat intensiv gerührt, wobei Erwärmung eintritt. Wenn die Reaktion abgeklungen ist, wird unter heftigem Rühren langsam 1/100 Mol Äthylacetat hinzugegeben, wobei sofort Gelbfärbung des Reaktionsgemischs zu beobachten ist. Nach 1 Std. läßt man den inzwischen zu einem gelben Brei gewordenen Ansatz erkalten und trennt das Na-Salz ab. Es wird dann durch Einrühren in eisgekühlte, ca. 10%ige Salzsäure in das offenkettige Enol **21** übergeführt, aus dem durch Erhitzen in Eisessig mit wenig konz. Schwefelsäure (ca. 1 Std.) das Chromon-Derivat **22** entsteht.

Ausbeute: 35% d.Th.

5.1. Umsetzung von 3-Benzoyl-chromon mit Dimethylbarbitursäure in Pyridin/Triäthylamin zum Oxonol **26** .



Hellgelbe Nadeln

Schmp.: 248° - 250° (Subl. ab 160°)

$C_{22}H_{16}N_2O_5$ (38^a, 39)

Ber.: 68,03% C 4,15% H 7,21% N

Gef.: 68,14% C 4,26% H 7,25% N

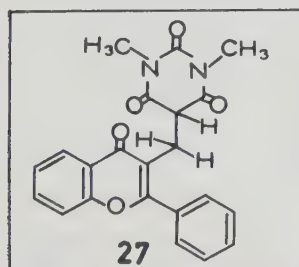
Molekulargewichtsbest.: 388 (Massensp.)

1/100 Mol 3-Benzoyl-chromon und 1/100 Mol N,N'-Dimethylbarbitursäure werden in 50 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 1/100 Mol Triäthylamin tritt Erwärmung und Gelbfärbung der Lösung ein. Es wird 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt, wobei schließlich eine

orange-rote Lösung entsteht. Am Rotationsverdampfer werden die flüchtigen Anteile abdestilliert und der rotbraune zähflüssige Rückstand in wenig Äthanol in Lösung gebracht. Beim Einrühren in eisgekühlte, ca. 10% ige Salzsäure entsteht ein hellgelber Niederschlag, der nach dem Waschen mit viel eisgekühltem Wasser abgetrennt und getrocknet wird. Zur Cyclisierung zum Flavon-Derivat **26** wird das Rohprodukt in Eisessig gelöst und nach Zugabe von wenig konz. Schwefelsäure 2 Std. rückfließend erhitzt. Die noch heiße Lösung wird eingeengt und nach dem Erkalten mit viel Wasser versetzt. Das ausfallende hellgelbe Produkt wird mehrmals aus Äthanol mit viel Kohle umkristallisiert, bis schwach gelbe Nadeln entstehen.

Ausbeute: 55% d.Th.

Katalytische Hydrierung des Oxonols **26** zu **27**.



Farblose Nadeln

Schmp.: 161° - 163° (Subl.)

$C_{22}H_{18}N_2O_5$ (390,40)

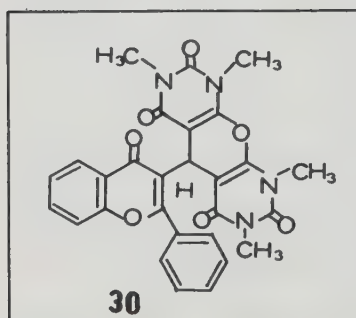
Ber.: 67,68% C 4,65% H 7,18% N

Gef.: 67,06% C 4,47% H 7,63% N

1/100 Mol des Oxonols **26** wird in Dioxan gelöst und nach Zusatz von 400 mg Pd/Aktivkohle auf ca. 70° erwärmt. Unter heftigem Schütteln wird dann bis zum Verbrauch von 1 Äquivalent Wasserstoff hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung eingeengt und der entstehende kristalline Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 75% d.Th.

5.2. Umsetzung von 3-Benzoyl-chromon mit N,N'-Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid/Eisessig zu **30** .



Farblose Nadeln

Schmp. 321° (Subl. ab 270)

$C_{28}H_{22}N_4O_7$ (526,52)

Ber.: 63,87% C 4,21% H 10,64% N

Gef.: 63,99% C 4,27% H 10,42% N

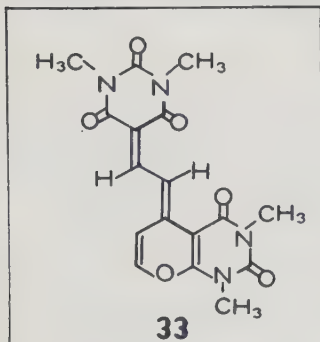
Molekulargewichtsbest.: 526 (Massensp.)

1/100 Mol 3-Benzoylchromon und 1/50 Mol N,N'-Dimethylbarbitursäure werden in 30 ml Acetanhydrid-Eisessig-Gemisch (2:1) 3 Std. rückfließend erhitzt, wobei sich die Lösung rötlich färbt. Die Lösung wird eingengt und zur Kristallisation im Eisschrank aufbewahrt. Das Rohprodukt wird mit viel Kohle aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute 60% d.Th.

6.1. Umsetzung von 4-Pyron mit N,N'-Dimethylbarbitursäure in

Acetanhydrid/Eisessig zum Oxonol **33** .(Hauptprodukt)



Dunkelrote Nadelchen

Schmp.: 325° (Subl. u. Zers.)

$C_{17}H_{16}N_4O_6$ (372,35)

Ber.: 54,84% C 4,33% H 15,05% N

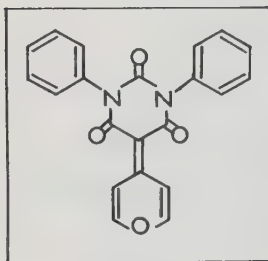
Gef.: 54,79% C 4,42% H 14,56% N

Molekulargewichtsbest.: 372 (Massensp.)

Je 0,02 Mol 4-Pyron und N,N'-Dimethylbarbitursäure werden in 30 ml Acetanhydrid-Eisessig-Gemisch (2:1) ca.3 Std.rückfließend erhitzt,wobei nach kurzer Zeit eine intensiv rot gefärbte Lösung entsteht.Nach dem Einengen der Lösung wird zur Kristallisation im Eisschrank aufbewahrt.Die feinen dunkelroten Kristalle werden in Methylenchlorid gelöst und auf eine saure Al_2O_3 -Säule,Aktivitätsstufe I ,gegeben.Beim Nachwaschen mit Methylenchlorid entstehen auf der Säule 2 Zonen: eine dunkelrote, die das Hauptprodukt **33** enthält und eine hellgelbe, die das Oxonol **31** enthält.Nach dem Eluieren des Aluminiumoxids mit Methylenchlorid erhält man eine dunkelrote Hauptfraktion, aus der nach dem Einengen das Trimethin-Oxonol **33** gewonnen wird und eine hellgelbe Fraktion, die in geringer Menge die Pyranyliden-Verbindung **31** enthält. (vgl.DC im theor.Teil S. 55)

5.2. Säulenchromatographische Isolierung der Pyranlyden-Verbindung

34 aus dem Reaktionsprodukt von 4-Pyron mit N,N'-Diphenylbarbitursäure in Acetanhydrid/Eisessig.



34

Hellgelbe Nadelchen

Schmp: Subl. u. Zers. zwischen
260° und 300°

$C_{21}H_{14}N_2O_4$ (358,36)

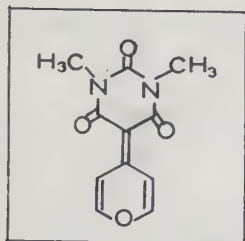
Ber.: 70,35% C 3,94% H 7,82% N

Gef.: 69,89% C 3,94% H 7,60% N

Molekulargewichtsbest.: 358 (Massensp.)

Das dunkelrote Reaktionsprodukt aus der Reaktion von 4-Pyron mit N,N'-Diphenylbarbitursäure in Acetanhydrid/Eisessig wird in viel Äthanol gelöst und auf eine neutrale Al_2O_3 -Säule gegeben. Es entstehen zwei Zonen: eine breite dunkelrote und eine schmale hellgelbe Zone. Das noch feuchte Aluminiumoxid wird aus der Säule vorsichtig herausgenommen und der gelbe Anteil mit heißem Äthanol extrahiert. Durch Einengen der Lösung und Abkühlen im Eisschrank wird eine kleine Menge der gelben Pyranlyden-Verbindung **34** erhalten. Aus der dunkelroten Fraktion konnte keine einheitliche Substanz isoliert werden.

Darstellung der Pyranlyden-Verbindung **31** durch Decarboxylierung der 2,6-Dicarboxy-Pyranlyden-Verbindung **35** .



31

Hellgelbe Nadeln

Schmp. 213° - 215° (Subl. ab 160°)

$C_{11}H_{10}N_2O_4$ (234,22)

Ber.: 56,40% C 4,40% H 11,97% N

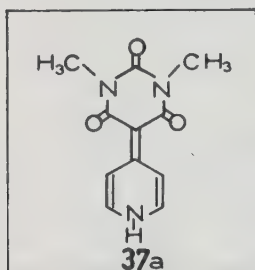
Gef.: 56,39% C 4,37% H 12,14% N

Molekulargewichtsbest.: 232 (Aceton)

Eine kleine Menge der nach PETER^[21] hergestellten Säure **35** wird in einem Mörser mit der gleichen Gewichtsmenge Kupferpulver verrieben und in ein weites Becherglas gegeben, das mit einer Glasplatte bedeckt ist. Während des Erhitzens auf 260° - 270° über mehrere Stunden sublimiert das Decarboxylierungsprodukt und scheidet sich in feinen Nadeln am Gefäßrand ab. Das Erhitzen wird am besten in einem elektrisch beheizten Silicon-Bad vorgenommen. Das Sublimat wird aus Äthanol mit Kohle umkristallisiert.

Ausbeute: ca. 20% d.Th.

71. Darstellung der 2,6-unsubstituierten Pyridinylden-Verbindung **37a**.



Schwach gelbe Nadeln

Schmp.: 328° - 330° (Subl. ab 270°)

$C_{11}H_{11}N_3O_3$ (233,23)

Ber.: 56,65% C 4,76% H 18,02% N

Gef.: 56,52% C 4,88% H 18,14% N

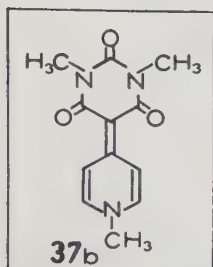
1/100 Mol der Pyranlyden-Verbindung **31** wird in eine essigsaure Ammonium-acetat-Lösung gegeben und mehrere Stunden stehen gelassen. Die Pyridinylden-Verbindung scheidet sich in feinen hellgelben Nadeln ab, die aus Äthanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 85% d.Th.

Die gleiche Verbindung entsteht bei der Decarboxylierung der 2,6-Dicarboxy-Pyridinyldenverbindung **40a** (ohne Kupferpulver) und durch Kondensation von 4-Pyridon mit N,N'-Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid/Eisessig.

Ein Mischschmelzpunkt aller Verbindungen zeigt keine Depression und die IR-, UV- und NMR-Spektren der auf verschiedenem Wege dargestellten Verbindungen sind identisch.

Darstellung der N-Methyl-Pyridinylden-Verbindung **37_b** aus der
Pyranlyden-Verbindung **31** und Methylamin.



Schwach gelbe Nadelchen

Schmp.: Subl.ab 250°

$C_{12}H_{13}N_3O_3$ (247,26)

Ber.: 58,28% C 5,30% H 16,99% N

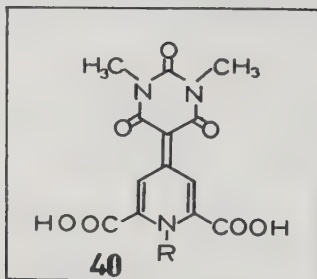
Gef.: 57,87% C 5,20% H 16,68% N

1/100 Mol der Pyranlyden-Verbindung **31** wird in verdünnter Essigsäure gelöst und mit 1/50 Mol Methylamin versetzt.Dabei tritt schwache Erwärmung ein.Nach mehrstündigem Stehen wird der Lösung soviel Wasser zugesetzt,bis die Pyridinylden-Verbindung **37_b** ausfällt.Es wird aus Äthanol umkristallisiert.

Die gleiche Verbindung entsteht beim Decarboxylieren der N-Methyl-2,6-dicarboxy-pyridinylden-Verbindung **40_b**(ohne Kupferpulver).

7.2. Darstellung von 2,6-Dicarboxy-Pyridinylden-Verbindungen

vom Typ **40**.



Allgemeine Vorschrift:

1/100 Mol 2,6-Dicarboxy-pyranlylden-Verbindung **39** wird in verdünnter Essigsäure gelöst und mit 1/50 Mol Amin versetzt. Die Lösung wird 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Abkühlen in eisgekühlte Salzsäure (ca. 10% ig) gegossen. Dabei scheidet sich die 2,6-Dicarboxy-Pyridinylden-Verbindung in feinen Kristallen ab. Die Säuren **40a u. b** sind sehr schwer in organischen Lösungsmitteln löslich und können nur aus viel Eisessig umkristallisiert werden.

40a: R = H

Hellgelbe feine Nadeln

Schmp.: Subl. und Zers. zwischen 270° und 330°

$C_{13}H_{11}N_3O_7$ (321,26) Ber.: 48,60% C 3,45% H 13,08% N

Gef.: 48,74% C 3,57% H 12,92% N

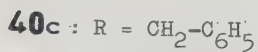
40b: R = CH₃

Hellgelbe Prismen

Schmp.: Subl. und Zers. zwischen 250° und 300°

$C_{14}H_{13}N_3O_7$ (335,28) Ber.: 50,16% C 3,91% H 12,54% N

Gef.: 50,40% C 4,03% H 12,58% N



Gelbe Nadeln (aus Äthanol)

Schmp.: 239 - 241 (Zers.)

$C_{20}H_{18}N_3O_7$ (402,39) Ber.: 59,69% C 4,51% H 10,44% N

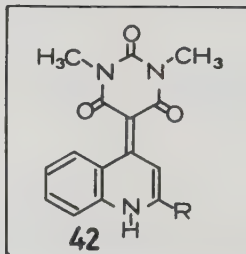
Gef.: 58,97% C 4,43% H 10,46% N

Die 2,6-Dicarboxy-Pyridinyliden-Verbindung **40a** kann auch durch Verseifung der 2,6-Dicarbäthoxy-Pyridinyliden-Verbindung **38** dargestellt werden, die bei der Kondensation von Chelidamsäurediäthylester mit N,N'-Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid entsteht. Die auf diesem Wege dargestellte Verbindung ist mit **40a** identisch.

Die Verseifung zu **40a** erfolgt durch Erwärmen des Esters auf dem Wasserbad mit 80% iger Schwefelsäure (ca. 1 Std.) Nach dem Erkalten kristallisiert **40a** in Form von kleinen Nadeln aus.

9. Umsetzungen von 4-Chinolonen mit N,N'-Dimethylbarbitursäure
in Acetanhydrid/Eisessig zu Chinolinylliden-Verbindungen vom

Typ **42**.



Allgemeine Vorschrift:

Jeweils 1/100 Mol des 4-Chinolons und 1/100 Mol N,N'-Dimethylbarbitursäure werden in 30 ml Acetanhydrid-Eisessig-Gemisch (2:1) ca. 2 Std rückfließend erhitzt. Die noch heiße Lösung wird eingengt und zur Kristallisation im Eisschrank aufbewahrt. Die orange oder rot gefärbten Chinolinylliden-Verbindungen werden aus Eisessig oder Dioxan umkristallisiert.

Ausbeute: ca. 70% d.Th.

42a: R = H

Orange gelbe Prismen

Schmp.: 352° (Subl. ab 250°)

$C_{15}H_{13}N_3O_3$ (283,29) Ber.: 63,62% C 4,63% H 14,84% N

Gef.: 63,58% C 4,72% H 14,90% N

42b: R = CH₃

Orange gelbe Nadeln

Schmp.: Subl. u. Zers. zwischen 270° und 310°

$C_{16}H_{15}N_3O_3$ (297,32) Ber.: 64,65% C 5,09% H 14,14% N

Gef.: 64,16% C 4,93% H 13,91% N

42c: R = COOH

Ziegelrote Nadelchen

Schmp.: 302° - 305° (Subl. u. Zers.)

$C_{16}H_{13}N_3O_5$ (327,30) Ber.: 58,74% C 4,00% H 12,84% N

Gef.: 58,84% C 4,13% H 12,95% N

42d R = COOC₂H₅

Dunkelrote Blättchen mit goldenem Schimmer

Schmp.: 295° - 296° (Subl. ab 270°)

$C_{18}H_{17}N_3O_5$ (355,36) Ber.: 60,84% C 4,83% H 11,83% N

Gef.: 60,61% C 4,90% H 11,83% N

Aus **42d** entsteht durch saure Verseifung in 85% iger Ausbeute die Säure **42c**, die durch Erhitzen im Siliconbad auf 270° (ohne Kupferpulver) in die 2-unsubstituierte Verbindung **42a** übergeht.

Lebenslauf:

Am 8. November 1940 wurde ich als Sohn des Pfarrers Eckhard Fenner und seiner Ehefrau Maria, geb. Kaiser in Heringen/Werra geboren. Vom April 1947 bis April 1951 ging ich in Elgershausen, Landkreis Kassel, zur Grundschule. Vom Frühjahr 1951 bis zur Reifeprüfung im März 1960 besuchte ich die Wilhelmschule in Kassel. Nach meiner Praktikantenzeit - vom 1.4.1960 bis zum 31.3.1962 in der Sander'schen Hirschapotheke in Hofgeismar/Hessen - begann ich im Sommersemester 1962 an der Philipps-Universität Marburg/Lahn mit dem Studium der Pharmazie. Hier bestand ich im Frühjahr 1965 die Pharmazeutische Staatsprüfung.

Am 1. Mai 1965 begann ich in dem von Herrn Prof. Dr. F. Eiden geleiteten Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin unter der Anleitung von Herrn Prof. Eiden mit der vorliegenden Dissertation. Gleichzeitig wurde ich als wissenschaftl. Hilfsassistent bzw. wissenschaftl. Tutor an der Freien Universität beschäftigt. Vom 1.1.1967 an bin ich als Wissenschaftlicher Assistent (m.d.W.b.) am Pharmazeutischen Institut der FU tätig.

Meinem akademischen Lehrer, Herrn Prof. Eiden, möchte ich an dieser Stelle für die großzügige Förderung und wohlwollende Unterstützung meiner Arbeit danken.

